

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psichiatrija



Антон Семёнович

Главный редактор

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

Зам. гл. редактора

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

Отв. секретарь

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

Редакционная коллегия

Н.А. Бокhan, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАН (Томск, Россия)

О.С. Брусов, к. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

С.И. Гаврилова, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

С.Н. Ениколов, к. п. н., ФГБНУ «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)

С.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

А.Ф. Изнак, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

В.В. Калинин, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)

Д.И. Кича, проф., д. м. н., медицинский институт РУДН (Москва, Россия)

Г.И. Колепко, к. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

Г.П. Костюк, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Е.В. Макушкин, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ ПН 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., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

Н.Г. Незанов, проф., д. м. н., «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

М.А. Самушия, проф., д. м. н., «Центральная государственная медицинская академия» (Москва, Россия)

Н.В. Семенова, д.м.н., «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

А.П. Сиденкова, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)

Н.В. Симашкова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

А.Б. Смулевич, академик РАН, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

Т.А. Солохина, д. м. н., ФГБНУ «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. Клинцова, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)

В. Мачюлис, д. м. н., Республикаанская вильнюсская психиатрическая больница (Вильнюс, Литва)

О.А. Скугаревский, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Белорусь)

А.А. Шюрките, 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. (Biol.), "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.), "N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery" (Moscow, Russia)

M.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute" (St. Petersburg, Russia)

S.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, 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)

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. Nezanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute" (St. Petersburg, Russia)

M.A. Samushiya, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Central State Medical Academy" (Moscow, Russia)

N.V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), "Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute" (St. Petersburg, 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. Skugarevsky, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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 № ФС77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov

Issued 4 times a year.

The articles are reviewed.

The journal is included in the International citation database Scopus.

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

Publisher

"Medical Informational Agency"

Science editor

Alexey S. Petrov

Executive editor

Olga L. Demidova

Director of development

Elena A. Chereshkova

Address of Publisher House:

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

Address of Editorial Department:

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

Site of the journal: <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 2022

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

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

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

The journal is member of CrossRef.

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

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

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

ISSN 1683-8319



07004>

9 771683 831007

Учредители:

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953
от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН
А.С. Тиганова.
Выходит 4 раза в год.
Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования
Scopus.

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

Издатель

ООО «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км,
д. 3, стр. 1
Телефон: (499)245-45-55
Сайт: www.medagency.ru
E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34
Телефон: (495)109-03-97
E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Сайт журнала: <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 2022 г.

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

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

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

Журнал участвует в проекте CrossRef.

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

Мнение редакции журнала может не совпадать
с точкой зрения авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

Подписано в печать 01.12.2021
Формат 60×90/8
Бумага мелованная

ISSN 1683-8319



9 771683 831007



07004>

contents

Award of the Government of the Russian Federation for Achievement in Scientific Psychiatry	6
<hr/>	
Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry	
<hr/>	
Non-Suicidal Self-Injury in the Decompensation of Personality Disorder in Adolescents During the COVID-19 Pandemic in 2020–2021	
Krylova E.S., Kuleshov A.A., Beburishvili A.A., Kaleda V.G.	7
Oxidative DNA Damage of Peripheral Blood Cells and Blood Plasma Cell-Free DNA as an Indicator of the Oxidative Stress Level in Children with Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia	
Nikitina S.G., Ershova E.S., Chudakova Ju.M., Shmarina G.V., Veiko N.N., Martynov A.V., Kostuk S.E., Modestov A.A., Rozhnova T.M., Izhevskaya V.L., Kostuk S.V., Simashkova N.V.	15
Clinical and Therapeutic Factors Affecting the Social Adaptation of Patients with Schizophrenia	
Petrova N.N., Tsyrrenova K.A.	26
Evaluation of Platelet Glutamate Dehydrogenase Activity In Late- Life Depressions	
Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Boksha I.S., Safarova T.P., Yakovleva O.B., Kornilov V.V., Shipilova E.S., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh.	34
Citicoline in the Treatment of Mild Cognitive Impairment in Blood Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Immediate and Long-Term Effects of Course Therapy	
Selezneva N.D., Roshchina I.F., Ponomareva E.V., Gavrilova S.Iv.	42
Metabolic Syndrome in a Population of In-Patients with Schizophrenia in the Western Siberia	
Kornetova E.G., Gerasimova V.I., Goncharova A.A., Khamina V.V., Mednova I.A., Kornetov A.N., Ivanova S.A.	52
Depression with Mixed Features (for DSM-5): Distinguishing Indicators Imaginary Coherence EEG Rest	
Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A., Mosolov S.N.	61
<hr/>	
Scientific Reviews	
<hr/>	
The Role of the Complement System in the Pathogenesis of SARS-CoV-2 Viral Infection in Mental Illness	
Cheremnykh E.G., Ivanov P.A., Factor M.I., Pozdnyacova A.N., Shilov Y.E., Brusov O.S.	76
Position Statement on Religion and Spirituality in Psychiatry: Seven Recommendations	
Verhagen P.J.	90
The Relationship Between Depression and Dementia in the Context of the Impact on Mortality Rates	
Safonova N.Yu., Semenova N.V.	100
Mental Disorder in Chronic Heart Failure	
Fomicheva A.V., Andreev D.A., Volel B.A.	109
Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorder. Part 3	
Vasilyeva E.F., Brusov O.S.	125
<hr/>	
Obituary	
<hr/>	
In Memory of Professor Svetlana G. Vorsanova	
.....	135

СОДЕРЖАНИЕ

Премия Правительства Российской Федерации за научные достижения в области психиатрии	6
<hr/>	
Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия	
<i>Несуцидальные самоповреждения при декомпенсации расстройства личности у пациентов юношеского возраста в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг.</i>	7
Крылова Е.С., Кулешов А.А., Бебуришили А.А., Каледа В.Г.	
<i>Оксиглутамовые повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и шизофрении у детей</i>	15
Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Модестов А.А., Рожнова Т.М., Ижевская В.Л., Костюк С.В., Симашкова Н.В.	
<i>Клинико-терапевтические факторы, влияющие на социальную адаптацию больных шизофренией</i>	26
Петрова Н.Н., Цыренова К.А.	
<i>Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста</i>	34
Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокши И.С., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Корнилов В.В., Шипилова Е.С., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.	
<i>Цитоколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии</i>	42
Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В., Гавrilova С.И.	
<i>Метаболический синдром в госпитальной популяции больных шизофренией в регионе Западной Сибири</i>	52
Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Гончарова А.А., Хамина В.В., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А.	
<i>Депрессии со смешанными чертами (по DSM-5): отличительные показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя</i>	61
Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А., Мосолов С.Н.	
<hr/>	
Научные обзоры	
<i>Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях</i>	76
Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Позднякова А.Н., Шилов Ю.Е., Брусов О.С.	
<i>Положение религии и духовности в психиатрии: семь рекомендаций</i>	90
Ферхаген П.Дж.	
<i>Проблема взаимосвязи депрессии и деменции в контексте влияния на показатели смертности</i>	100
Сафонова Н.Ю., Семенова Н.В.	
<i>Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности</i>	109
Фомичева А.В., Андреев Д.А., Волель Б.А.	
<i>Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 3</i>	125
Васильева Е.Ф., Брусов О.С.	
<hr/>	
Некролог	
<i>Памяти профессора Светланы Григорьевны Ворсановой</i>	135

Премия Правительства Российской Федерации за научные достижения в области психиатрии

Award of the Government of the Russian Federation for Achievement in Scientific Psychiatry

6

1 ноября 2021 г. Председатель Правительства Михаил Мишустин подписал распоряжение о присуждении премий Правительства за 2021 г. в области науки и техники. Премия учреждена Постановлением Правительства РФ от 24 октября 2013 г. № 954 в целях стимулирования научно-технического развития и совершенствования системы премирования за достижения в области науки и техники и вручается ежегодно на основании рекомендаций межведомственного совета, в который входят представители академического сообщества и государственных органов.

В 2021 г. лауреатом Премии Правительства за достижения в области психиатрии стал коллектив авторов (А.Б. Смулевич, Т.П. Клюшник, В.П. Чехонин, З.И. Кекелидзе, Н.А. Бохан, Н.Г. Незнанов, Г.П. Костюк, А.Г. Сафонов, А.Н. Бархатова, Е.И. Воронова), заявивших свою работу под эгидой ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В рамках проекта «Инновационные технологии ранней диагностики и прогноза шизофрении» создана и разработана новаторская клинико-биологическая концепция шизофрении, раскрывающая взаимосвязь сложных нейробиологических процессов с важнейшими психопатологическими дименсиями заболевания. Установлено, что взаимовлияние основных клинических проявлений шизофрении определяется корреляцией клинико-психопатологических и личностных расстройств с выраженностю системного воспаления на разных этапах заболевания, составляя патогенетическую основу прогредиентности шизофрении. Теоретические положения предложенной концепции обеспечивают возможность реализации новых диагностических подходов, предусматривающих учет уровня воспалительных маркеров, возможность оценки их динамики в течение заболевания, а также значительно расширяют возможности терапии. Представленная концепция является оригинальной, не имеет аналогов и отражает совершенно новый подход к пониманию патогенеза шизофрении.

Положения новой клинико-биологической концепции послужили основой для создания пула прогностически емких инновационных технологий, объединенных в комплекс для верификации диагноза, оценки остроты и тяжести патологического процесса в мозге.

Применение таких технологий, как «Нейроиммунотест», фармакогенетическое тестирование, разработка новых образцов твердофазных матриц с улучшенными характеристиками гемосовместимости и пониженной способностью к неспецифической сорбции компонентов крови, позволит оценивать психическое состояние больных шизофренией в сопоставлении с активностью патологического процесса в мозге и степенью выраженности регуляторных механизмов.

Использование пула заявленных технологий в широкой клинической психиатрической практике позволяет улучшить выявление шизофрении в первичном звене здравоохранения; создать в учреждениях первичной медико-санитарной помощи мощный потенциал по профилактике и раннему распознаванию шизофрении; осуществлять вероятностную оценку течения заболевания, а также оптимизировать терапию в соответствии с индивидуальными биологическими показателями пациента, снизить уровень инвалидизации и социально-экономических потерь, связанных с утратой или снижением трудоспособности вследствие шизофрении; создать принципы систематического мониторинга с целью превенции рецидивов и оценки терапевтического ответа при психической патологии; повысить уровень подготовки специалистов службы охраны психического здоровья; достичь максимальной удовлетворенности населения оказываемой лечебно-диагностической и медико-реабилитационной помощью. Социальным эффектом является увеличение обращений на ранних стадиях шизофренического обострения, что можно рассматривать как снижение риска формирования тяжелых случаев течения заболевания.

Разработанный проект предполагает использование инновационных инструментов объективизации заболевания, что соответствует базовым принципам и приоритетным направлениям государственной политики стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», и Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

Несуицидальные самоповреждения при декомпенсации расстройства личности у пациентов юношеского возраста в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг.

Елена С. Крылова, Алексей А. Кулешов, Анастасия А. Бебуришвили, Василий Г. Каледа

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Сергеевна Крылова, krylovaes@gmail.com

Резюме

Цель: определение клинико-психопатологических особенностей несуицидальных самоповреждений (НССП) при расстройстве личности (РЛ) в сравнительно-возрастном аспекте в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19).

Пациенты и методы: клинико-психопатологическим методом ретроспективно в психиатрическом стационаре и амбулаторно изучено 230 больных (177 мужчин и 53 женщины) в возрасте 16–25 лет с диагнозом РЛ и поведенческими проявлениями в виде НССП. Все пациенты были разделены на две равные группы по 115 человек в каждой. I группа была обследована в 2017–2019 гг., II — в 2020–2021 гг. в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19). **Результаты:** общими для всех случаев оказались аффективная нестабильность, алекситимия, конфликтные отношения с субъективно значимым объектом, наличие психотравмирующей ситуации. Для сравнительной оценки НССП у пациентов двух групп использовалась ранее разработанная авторами типология НССП при РЛ в юношеском возрасте. Определяющими диагностическую оценку признаки импульсивный, демонстративный, аддиктивный, деперсонализационный и самоистязающий типы НССП. Во II группе наблюдался, т.е. в период пандемии COVID-19, обнаружена смена выделенных вариантов НССП: при пограничном и нарциссическом РЛ импульсивный тип сменился демонстративным, а при шизоидном и тревожном РЛ — аддиктивным. При оценке суицидальности во II группе выявлено, что при большинстве типов РЛ при уменьшении количества суицидальных попыток заметно повышение частоты НССП с суицидальностью, носящей демонстративный характер, что соотносится с траекторией выделенных вариантов НССП. **Выводы:** проведенное исследование подчеркнуло роль патологии личности у молодых людей в развитии психопатологических расстройств с НССП и их высокую сопряженность с суицидальной активностью. Видоизменение различных вариантов НССП в условиях пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), возможно, обусловлено уникальными особенностями психотравмирующего фактора. При одинаковой силе воздействия разнонаправленное влияние на различные личностные типы и коморбидные психопатологические расстройства в юношеском возрасте должно учитываться при создании новых моделей терапевтических и социореабилитационных интервенций для юношеского контингента больных.

Ключевые слова: юношеский возраст, расстройство личности, несуицидальные самоповреждения, суицидальность, коронавирусная инфекция (COVID-19)

Для цитирования: Крылова Е.С., Кулешов А.А., Бебуришвили А.А., Каледа В.Г. Несуицидальные самоповреждения при декомпенсации расстройства личности у пациентов юношеского возраста в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг. *Психиатрия*. 2021;19(4):7–14. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14>

RESEARCH

УДК 616.89-008.48

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14>

Non-Suicidal Self-Injury in the Decompensation of Personality Disorder in Adolescents During the COVID-19 Pandemic in 2020–2021

Elena S. Krylova, Alexey A. Kuleshov, Anastasiya A. Beburishvili, Vasiliy G. Kaleda

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena S. Krylova, krylovaes@gmail.com

Summary

The aim of the study was to determine the clinical and psychopathological characteristics of non-suicidal self-injury (NSSI) in personality disorder (PD) in the comparative age-related aspect during the coronavirus infection (COVID-19) pandemic.

Patients and methods: a total of 230 patients (177 males and 53 females) aged 16–25, diagnosed with PD and NSSI behavior manifestations, were studied retrospectively in mental hospital and outpatiently by using clinical-psychopathological method. All patients were divided into two equal groups of 115 people each. Group I was examined in 2017–2019, Group II — in 2020–2021 during the coronavirus infection (COVID-19) pandemic. **Results:** common features established in both groups were as follows:

ВВЕДЕНИЕ

Юношеский возраст является ключевым этапом взросления, становления мировоззрения и социального обособления. Наряду с биологическими факторами социальные воздействия в этот период существенно влияют на формирование личности. Глобальная пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией (COVID-19), и эпидемиологические меры по борьбе с ней, безусловно, отразились на проявлениях и течении всех психических расстройств у населения, в том числе и расстройств личности (РЛ) [1, 2]. Пациенты молодого возраста с РЛ со свойственными им трудностями регуляции эмоций и межличностных взаимодействий, оказавшись в изоляции, стали одной из наиболее уязвимых групп. Сократились их контакты со значимыми людьми, некоторые были разлучены с заболевшими родителями, были закрыты школы и вузы. Многие пациенты остались без социальной, профессиональной, психологической и медицинской поддержки [3]. Из отдельных эмпирических исследований, опубликованных к настоящему времени, следует, что в период пандемии эти пациенты чаще других категорий злоупотребляли психоактивными веществами (ПАВ), а также совершали суицидальные попытки и наносили несуицидальные самоповреждения (НССП), переживая одиночество и изоляцию [4, 5]. Влияние экономической рецессии на частоту НССП и связанных с ними коморбидных психопатологических расстройств на суициdalный риск и усиление патологических личностных проявлений в юношеском возрасте после различных мировых катастроф было убедительно показано в исследованиях [6, 7]. Таким образом, увеличение частоты НССП в целом и при РЛ в молодом возрасте в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) является ожидаемым [8, 9] и диктует необходимость поиска их прогностических маркеров.

Феномен несуицидального самоповреждения при РЛ наиболее распространен в молодом возрасте [10, 11], являясь для таких пациентов «дезадаптивным копингом», т.е. одним из способов регуляции

affective instability, alexithymia, conflict relations with significant others, and current traumatic experience. For a comparative assessment of NSSI in patients of both groups, we used the NSSI typology in adolescent PD, previously developed by the authors. Impulsive, demonstrative, addictive, depersonalizing and self-destructive types of NSSI were recognized as significant for the diagnostic assessment. In the second group of patients, that is, during the period of the COVID-19 pandemic, a change in the selected variants of NSSI was found, that is, in borderline and narcissistic PD the impulsive type was replaced by a demonstrative type, and in schizoid and anxious PD it turned into an addictive one. For a comparative assessment of NSSI in patients of both groups, we used the NSSI typology in PD in adolescence, previously developed by the authors. When assessing suicidality in group II, it was revealed that in most types of PD, with a decrease in the number of suicidal attempts, there was a noticeable increase in the incidence of NSSI with demonstrative suicidality, which correlated with the trajectories of the identified variants of NSSI. **Conclusions:** the study underlined the role of personality pathology in adolescence in the development of psychopathological disorders with NSSI and their high association with suicidal activity. The modification of various NSSI variants in the context of a coronavirus infection (COVID-19) pandemic may be due to the unique characteristics of the psychotraumatic factor. With the same strength of impact, the multidirectional influence on various personality types and comorbid psychopathological disorders in adolescence should be taken into account, when creating new models of therapeutic and socio-rehabilitation interventions for the adolescent contingent of patients.

Keywords: adolescence, personality disorder, non-suicidal self-injury (NSSI), suicidality, coronavirus infection (COVID-19)

For citation: Krylova E.S., Kuleshov A.A., Beburishvili A.A., Kaleda V.G. Non-Suicidal Self-Injury in the Decompensation of Personality Disorder in Adolescents During the COVID-19 Pandemic in 2020–2021. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2021;19(4):7–14. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-7-14>

эмоционального фона [12]. Наибольшая распространенность НССП отмечена при РЛ демонстративного кластера. При пограничном расстройстве личности (ПРЛ) нанесение несуицидальных самоповреждений входит в диагностические критерии, а такое поведение в подростковом возрасте рассматривается как ключевой предвестник формирования патологических черт личности, что нередко определяет дальнейшую неблагоприятную динамику расстройств [13]. Именно при ПРЛ отмечена наибольшая частота НССП — до 60–80% [14]. Что касается остальных типов РЛ, в мировой научной литературе имеются указания на наличие НССП в рамках асоциального, зависимого и шизоидного вариантов РЛ [15], но данные о распространенности такого поведения недостаточно показательны. В исследовании о взаимосвязи НССП с суициальными попытками R. García-Nieto [16] обнаруживает их сочетание в 46,7% случаев при истерическом РЛ и в 33,3% при нарциссическом РЛ, что сопоставимо с данными, полученными S. Dawood и соавт. [17], — 35,78% при нарциссическом РЛ. Хотя большинство исследователей рассматривают НССП как неотъемлемую часть преимущественно ПРЛ, появляется все больше работ, описывающих НССП и в рамках других типов личностного расстройства, а также на фоне таких расстройств, как депрессия, злоупотребление ПАВ, посттравматическое стрессовое расстройство [18, 19]. Другие авторы указывают, что НССП при РЛ коморбидны с практически всем спектром психических нарушений. Приводятся данные о 22–42% НССП в контексте аффективных расстройств, 11–89% этих проявлений непосредственно связаны с тревожными расстройствами, а 22–61% — с нарушениями пищевого поведения [20]. Эти данные обуславливают важность продолжения изучения психопатологических основ НССП в рамках РЛ юношеского возраста. НССП ассоциированы не только с психопатологическими расстройствами и формирующими РЛ, но и являются предиктором суицидального поведения в будущем [21] и второй причиной смертности среди молодежи [22]. Условия глобальной пандемии снизили частоту

обращения за помощью среди подростков с НССП, часто даже лишив их такой возможности, что могло привести к формированию еще более устойчивых патологических личных паттернов «безнадежности» и увеличить и без того высокий для данной возрастной категории суицидальный риск [23]. В связи с этим продолжение изучения их взаимосвязи представляет высокую значимость для профилактики как рецидива НССП, так и суициального поведения.

Цель исследования — определение клинико-психопатологических особенностей НССП в сравнительно-возрастном аспекте при декомпенсации РЛ в условиях пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование выполнено в отделе юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ в соответствии с положениями Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики 1964 г., пересмотренной в 2013 г., и проведено с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол № 397 от 23.11.2017 г.). Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Основными методами были избраны ретроспективная клинико-психопатологическая и психометрическая оценка.

Критерии включения

1. Несуицидальные самоповреждения на момент первичного психиатрического обследования в юношеском возрасте (16–25 лет).
2. Диагноз «расстройство личности» (F60.X, F61.X).
3. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения

1. Наличие в анамнезе расстройств шизофренического спектра (F20.X, F21.X, F25.X).
2. Сопутствующая соматическая, неврологическая или психическая патология, затрудняющая исследование.
3. Перенесенное острое инфекционное заболевание в течение 2020–2021 гг., в том числе COVID-19.

В анализ включены данные обследования 230 больных (177 лиц мужского пола и 53 — женского пола) в возрасте 16–25 лет с диагнозом РЛ (F60.X, F61.X). Пациенты были госпитализированы в психиатрический стационар и/или получали лечение амбулаторно по поводу различных психопатологических состояний с проявлениями НССП в поведении (F30.X-F39.X, F40.X-F49.X, F50.X-F59.X). Изучение гендерных особенностей и различий не входило в задачи данного исследования.

Нанесение самоповреждений рассматривалось как один из вариантов аутоагрессивного поведения без намерения лишения себя жизни и было представлено широким диапазоном действий — от незначительных расчесов

и царапин до систематически наносимых однообразных порезов/ожогов, ударов кулаками о твердые предметы. Проявления НССП были непостоянными и нерегулярными, в некоторых случаях разнообразными по частоте, размерам повреждений, месту и способу их нанесения.

Больные с НССП при РЛ были разделены на две равные группы по 115 человек. В соответствии с задачами исследования I группа была обследована в период с 2017 по 2019 г., II группа — в период с 2020 г. по 2021 г. во время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19).

Оценка клинических типов РЛ проводилась в соответствии с МКБ-10 и DSM-5, а также для анализа личностных характеристик и их дифференциации с учетом пубертатного искажения и мозаичности использовался структурированный клинический опросник (Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorders; SCID-5-PD) [24], созданный на основе DSM-5. Дополнительно проводилась оценка суициального поведения в сопоставлении с НССП. Средний возраст обследованных составил $18 \pm 2,4$ года. Среди обследованных больных преобладали учащиеся высших и средних учебных заведений.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 для WINDOWS (StatSoft, USA). Для определения статистической значимости различий использовали критерий Пирсона χ^2 , t-критерий Стьюдента. Критическим уровнем статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа двух проведенных исследований в 2017–2019 гг. и в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг. были установлены общие особенности, способствующие поведенческим проявлениям с нанесением НССП при РЛ в юношеском возрасте. К ним отнесены аффективная нестабильность, явления алекситимии, конфликтные отношения с субъективно значимым объектом, наличие психотравмирующей ситуации. Переживания в связи с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19) оказали свое глобальное влияние как на возраст манифестации, так и на психопатологические основы НССП.

При анализе распределения по возрасту манифестации НССП в динамике РЛ, как видно из табл. 1, выявлено, что в I группе преобладали больные 16–18 лет (56 больных; 48,7%) и 13–15 лет (39 больных; 33,9%). Во II группе при распределении по возрасту отмечено увеличение доли пациентов в возрасте 19–21 года (34 больных; 29,6%) и 22–25 лет (23 больных; 20,0%). Изменение этого соотношения в пользу лиц, достигших позднего юношеского возраста во II группе, возможно, связано с характером психотравмирующей ситуации, в которой оказались пациенты с неизменным спектром предшествующей психической патологии.

При дальнейшем изучении наиболее важные изменения были выявлены в особенностях

Таблица 1. Возрастное распределение больных с динамикой РЛ на момент манифестации НССП
Table 1. Age distribution of patients with PD at the moment of NSSI manifestation

Всего больных/Total patients	13–15		16–18		19–21		22–25		Итого/Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа (2017–2019 гг.)/I group (2017–2019 yy)	39	33,9	56	48,7	12	10,4	8	7,0	115	100
II группа (2020–2021 гг.)/II group (2020–2021 yy)	17	14,8	41	35,7	34	29,5	23	20,0	115	100

психотравмирующего фактора. Если в I группе манифестация НССП при РЛ была связана с субъективно значимой ситуацией для каждого конкретного пациента, но часто несущественной для окружающих, то во II группе психотравмирующие факторы определялись пандемией и обусловленными ею ограничениями в жизни, были общими по силе/интенсивности/значимости воздействия. Для больных юношеского возраста с РЛ наиболее значимыми в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) оказались следующие изменения.

- Массовое закрытие учебных заведений.
- Нарушение коммуникации. Ограничение контактов со сверстниками привело к глобальной замене на общение в режиме онлайн.
- Усиление «межличностной напряженности», особенно в семьях с конфликтными взаимоотношениями до изоляции, вызванной пандемией.
- Переход на новый формат обучения в режиме онлайн как дополнительный дезадаптирующий фактор.
- Отрицательное влияние на витальные и циркадные ритмы. Изменение режима сна/бодрствования за счет снижения физической активности, недостаточной инсоляции и нарушения гигиены сна.
- Нарушение планирования. Неопределенность в отношении сдачи выпускных экзаменов и освоения выбранной специальности.
- Изоляция от субъективно значимых лиц, разлука с ними, а в некоторых случаях их потеря.
- Увеличение частоты коморбидных тревожных расстройств с общим содержательным комплексом — страхом за безопасность свою и близких, общее материальное благополучие. То есть содержание тревоги здесь напрямую связано с коронавирусной инфекцией (COVID-19) [25].

Все больные, обращавшиеся за психиатрической помощью в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), подвергались негативному воздействию фактора внешней среды. Те состояния, при которых пациенты с РЛ обращались при манифестации или возобновлении НССП, можно было оценить в соответствии с МКБ-10 как коморбидную «реакцию на тяжелый стресс и нарушение адаптации» (F43) в том или ином варианте.

В юношеском возрасте многообразие психопатологических проявлений, способствующих формированию аутоаггрессивного поведения, обусловлено в первую очередь возрастным фактором на этапе динамики РЛ.

Для их сравнительной оценки мы использовали ранее разработанную авторами типологию НССП при РЛ в юношеском возрасте [26] (табл. 2).

1. *Импульсивный вариант* (в I группе n = 32, или 27,8%; во II группе n = 14, или 12,2%). Аутоаггрессивные действия возникают по типу «аффективной вспышки» в виде кратковременной тревожно-депрессивной реакции на высоте чрезвычайно выраженного по силе аффекта и совершаются для облегчения состояния или как выход из «тупиковой ситуации».

2. *Демонстративный вариант* (в I группе n = 22, или 19,1%; во II группе n = 37, или 32,2%). Аутоаггрессивные действия выполняются при возникновении конфликтной ситуации с целью привлечь внимание кого-либо из окружающих, «доказать» силу своих страданий, а также для уменьшения «внутреннего напряжения» и ослабления аффекта.

3. *Аддиктивный вариант* (в I группе n = 16, или 13,9%; во II группе n = 20, или 17,4%). Аутоаггрессивные действия соответствуют общепринятым критериям импульсивных влечений с побуждением к осуществлению с последующим доминированием в сознании, нарастанием аффективной напряженности с чувством удовлетворения при реализации.

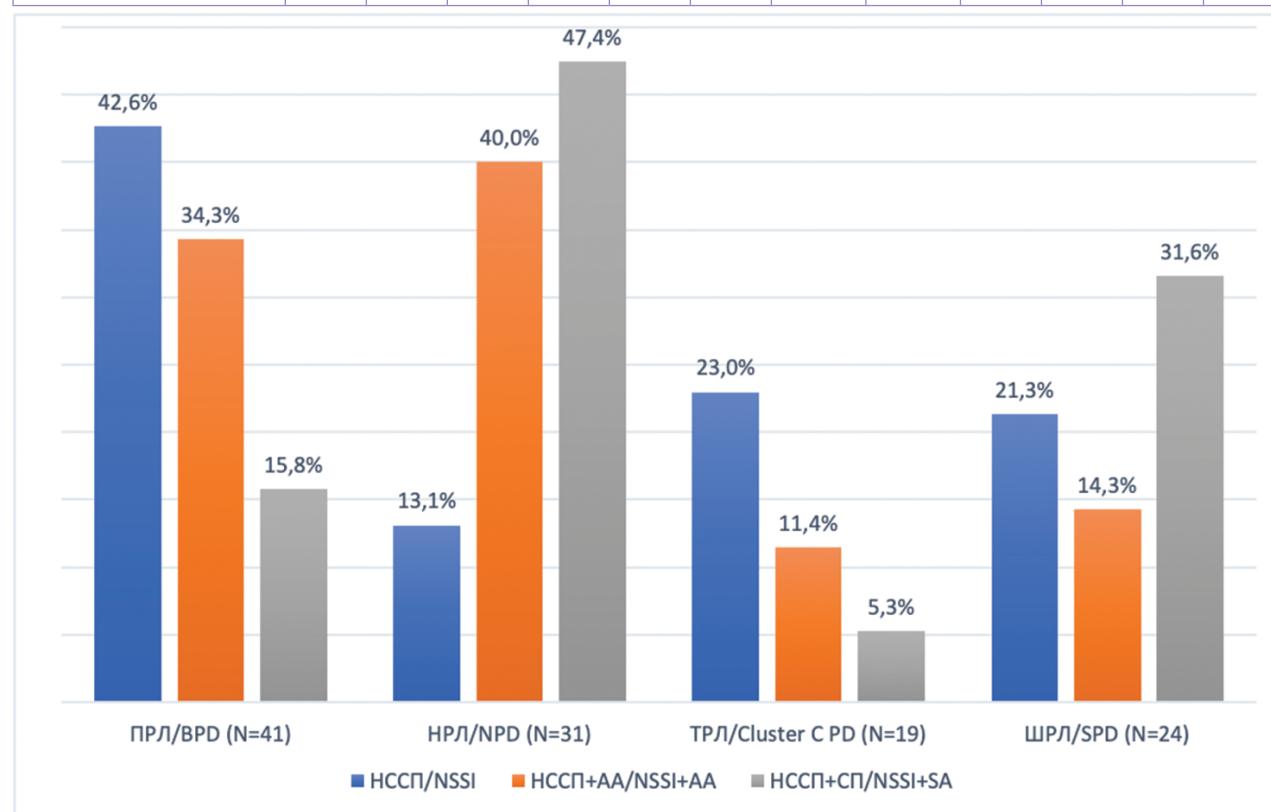
4. *Деперсонализационный вариант* (в I группе n = 32, или 27,8%; во II группе n = 35, или 30,4%). Самоповреждающие действия связаны с нарушениями в сфере самосознания и явлениями ангедонии. Нанесение болезненных ощущений или уход из жизни совершается с целью «получить» эмоции и «вернуть ощущения», «почувствовать хоть что-нибудь».

5. *Самоистязающий вариант* (в I группе n = 13, или 11,3%; во II группе n = 9, или 7,8%). Аутоаггрессивные действия являются следствием идей самообвинения, своеобразным актом самонаказания и обусловлены ощущением «неполноты и незавершенности», идеями собственной несостоятельности с направленностью вектора вины на собственное «Я», приобретая при этом обессессивную окраску.

Проведенный комплексный психопатологический анализ показал (табл. 2), что в I группе при РЛ наиболее часто отмечались импульсивный (13 больных; 31,7%) и аддиктивный (12 больных; 29,3%) варианты, тогда как при нарциссическом РЛ чаще всего наблюдались демонстративный (11 больных; 35,5%), деперсонализационный (10 больных; 32,3%) и импульсивный (девять больных; 29,0%) варианты НССП. У больных с тревожным РЛ наиболее предпочтительными были импульсивный (восемь больных; 42,1%)

Таблица 2. Соотношение типов НССП у пациентов с РЛ в юношеском возрасте
Table 2. Distribution of NSSI types in patients with PD in adolescence

Расстройства личности/ Personality disorder	Типы НССП/Types of NSSI											
	Импульсив- ный/Impulsive		Демонстра- тивный/ Demonstrative		Аддиктивный/ Addictive		Деперсонали- зационный/ Depersonalization		Самоистяза- ющий/Self- torturing		Итого/Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа (2017–2019 гг.)/I group (2017–2019 yy)												
Пограничное РЛ (F60.31)/ Borderline PD (BPD)	13	31,7	8	19,5	12	29,3	7	17,1	1	2,4	41	100
Нарциссическое РЛ (F61.0)/Narcissistic PD (NPD)	9	29,0	11	35,5	1	3,2	10	32,3	0	0,0	31	100
Тревожное РЛ (F60.6)/ Cluster C of PD	8	42,1	2	10,5	1	5,3	2	10,5	6	31,6	19	100
Шизоидное РЛ (F60.1)/ Schizoid PD (SPD)	2	8,3	1	4,2	2	8,3	13	54,2	6	25,0	24	100
II группа (2020–2021 гг.)/II group (2020–2021 yy)												
Пограничное РЛ (F60.31)/ Borderline PD (BPD)	8	18,2	15	34,1	6	13,6	10	22,7	5	11,4	44	100
Нарциссическое РЛ (F61.0)/Narcissistic PD (NPD)	3	7,7	17	43,6	4	10,2	15	38,5	0	0,0	39	100
Тревожное РЛ (F60.6)/ Cluster C of PD	2	8,7	5	21,7	7	30,4	6	26,1	3	13,1	23	100
Шизоидное РЛ (F60.1)/ Schizoid PD (SPD)	1	11,1	0	0,0	3	33,3	4	44,5	1	11,1	9	100



НССП/NSSI — несуицидальные самоповреждения/nonsuicidal self-injury; AA/AA — антивитальная активность/antivital activity;
СР/СА — суицидальные попытки/suicidal attempts

Рис. 1. Распределение больных по типам РЛ и соотношению НССП и суицидальности в юношеском возрасте в период наблюдения 2017–2019 гг.

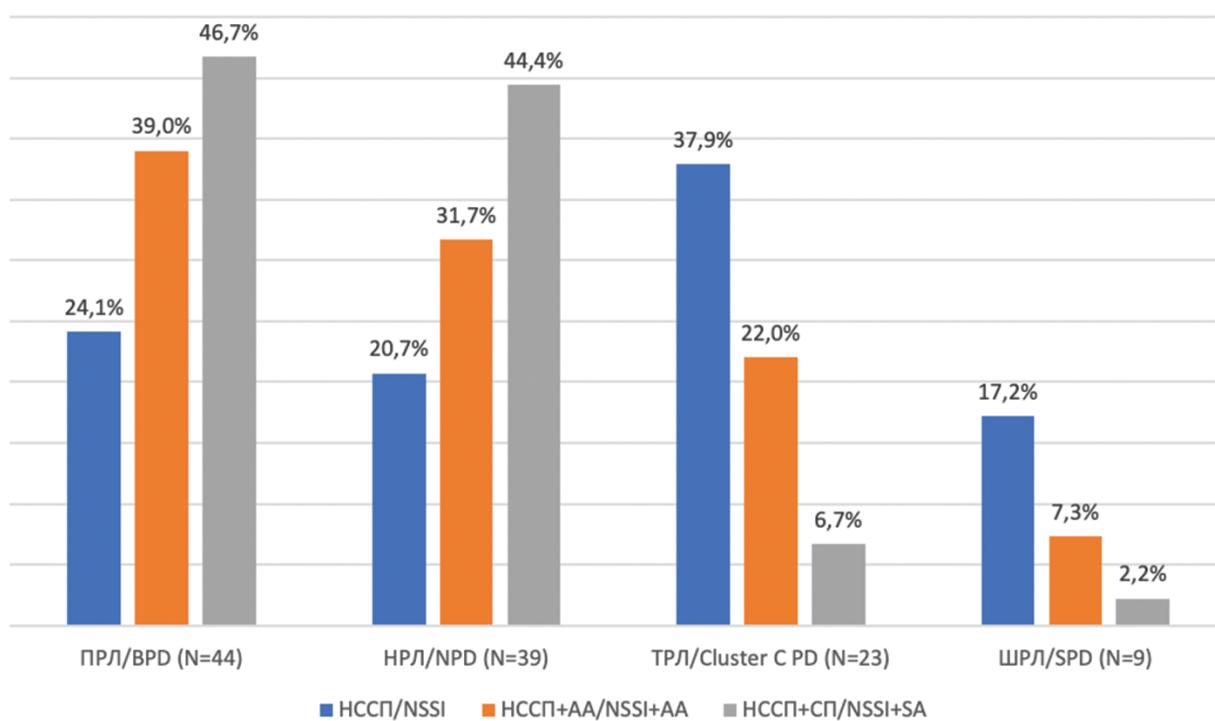
Fig. 1. Distribution of patients with PD according to NSSI and suicidality ratio observed in years 2017–2019 yy

и самоистязающий (шесть больных; 25,0%) варианты, при шизоидном — деперсонализационный (13 больных; 54,2%) и в меньшей степени самоистязающий (шесть больных; 25,0%) тип НССП. Во II группе обнаружено замещение отдельных типов НССП: импульсивного демонстративного при пограничном (у 15 пациентов — 34,1% против восьми — 19,5% больных) и при нарциссическом РЛ (у 17 пациентов — 43,6% против 11 — 35,5% больных) и аддиктивным при шизоидном (семь случаев — 38,5% против двух — 8,3% больных) и при тревожном (один случай — 5,3% против семи — 30,4% больных) РЛ.

При оценке уровня статистической значимости результатов определены их статистически значимые различия в целом в двух сравниваемых группах ($\chi^2 = 8,2$; $p = 0,042$). При этом при парном сравнении групп больных по типам РЛ с выделенными вариантами НССП уровень значимости снижался. Наиболее высокие статистически достоверные показатели определены в группах с тревожным РЛ ($\chi^2 = 13,3$; $p = 0,0097$). В группах пациентов с пограничным и нарциссическим РЛ результаты оценены на уровне статистической тенденции ($\chi^2 = 8,42$; $p = 0,077$ и $\chi^2 = 6,25$; $p = 0,018$ соответственно). В группах с шизоидным РЛ статистических различий выявлено не было ($\chi^2 = 3,85$; $p = 0,427$), что, возможно, связано с малочисленностью этой группы в целом и требует дальнейшего изучения.

При сравнительной оценке суицидальной со-пряженности с НССП при РЛ в юношеском возрасте

(рис. 1, 2) было выявлено, что в I группе наблюдений за 2017–2019 гг. НССП без суициdalной активности встречались у 61 (53,0%) из 115 больных, а во II группе лишь у 29 (25,2%) из 115 больных. При распределении по типам РЛ показатели НССП без намерения лишить себя жизни во II группе возросли при нарциссическом РЛ (20,7% против 13,1% больных) и тревожном РЛ (37,9% против 23,0% больных). Суицидальная активность распределялась следующим образом: НССП с суициdalными мыслями и намерениями во II группе возросла при тревожном РЛ (37,9% против 23,0% больных). Суицидальные попытки и НССП во II группе чаще совершались при пограничном РЛ (46,7% против 15,8%). При этом было обнаружено общее уменьшение количества больных с шизоидным РЛ во II группе с отчетливым изменением профиля преобладания НССП над суициdalными попытками. Общая суицидальность во II группе у пациентов с шизоидным РЛ снизилась в три раза по сравнению с I группой, а количество суициdalных попыток и НССП уменьшилось в шесть раз (2,2% против 31,6%). То есть при некотором уменьшении частоты суициdalных попыток при динамике шизоидного РЛ для остальных типов личности отмечено увеличение частоты НССП с антивитальной активностью, включая мысли, намерения и поступки. Суицидальность чаще приобретала демонстративно-шантажный характер, что соотносится с траекторией выделенных вариантов НССП.



HCCP/NSSI — несуицидальные самоповреждения/nonsuicidal self-injury; AA/AA — антивитальная активность/antivital activity; CPI/SA — суицидальные попытки/suicidal attempts

Рис. 2. Распределение больных по типам РЛ и соотношению НССП и суицидальности в юношеском возрасте в период наблюдения 2020–2021 гг.

Fig. 2. Distribution of young patients with PD according to NSSI and suicidality ratio observed in years 2020–2021 уу

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подчеркнуло роль патологии личности в юношеском возрасте в развитии психопатологических расстройств в основе поведения с нанесением несущицидальных самоповреждений, а также их высокую сопряженность с суицидальной активностью. Видоизменение различных вариантов НССП в условиях пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), по-видимому, обусловлено уникальными особенностями психотравмирующего фактора. Тот факт, что при одинаковой силе воздействия этот фактор оказывает разнонаправленное действие на различные типы личностного расстройства и коморбидные психопатологические расстройства в юношеском возрасте, следует учитывать при создании новых моделей терапевтических и социореабилитационных интервенций для юношеского контингента больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Álvaro F, Navarro S, Palma C, Farriols N, Aliaga F, Solves L, Hernández M, Antón M, Riera A. Clinical course and predictors in patients with borderline personality disorder during the COVID-19 outbreak: A 2.5-month naturalistic exploratory study in Spain. *Psychiatry Res.* 2020;292:113306. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113306 Epub 2020 Jul 16. PMID: 32702553; PMCID: PMC7365077
2. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0 PMID: 32199510; PMCID: PMC7269717
3. Reis S, Matthews EL, Grenyer BFS. Characteristics of effective online interventions: implications for adolescents with personality disorder during a global pandemic. *Res Psychother.* 2021;23(3):488. doi: 10.4081/rippro.2020.488 PMID: 33585296; PMCID: PMC7875074
4. Poggi A, Richetin J, Preti E. Trust and Rejection Sensitivity in Personality Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(8):69. doi: 10.1007/s11920-019-1059-3 PMID: 31264030
5. Preti E, Di Pierro R, Fanti E, Madeddu F, Calati R. Personality Disorders in Time of Pandemic. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(12):80. doi: 10.1007/s11920-020-01204-w PMID: 33170391; PMCID: PMC7652908
6. Plener PL, Schumacher TS, Munz LM, Groschwitz RC. The longitudinal course of non-suicidal self-injury and deliberate self-harm: a systematic review of the literature. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul.* 2015;2:2. doi: 10.1186/s40479-014-0024-3 PMID: 26401305; PMCID: PMC4579518
7. von Werthern M, Grigorakis G, Vizard E. The mental health and wellbeing of Unaccompanied Refugee Minors (URMs). *Child Abuse Negl.* 2019;98:104146. doi: 10.1016/j.chab.2019.104146 Epub 2019 Sep 12. PMID: 31521903
8. Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, Clemens V. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2020;14:20. doi: 10.1186/s13034-020-00329-3 PMID: 32419840; PMCID: PMC7216870
9. Plener PL. COVID-19 and Nonsuicidal Self-Injury: The Pandemic's Influence on an Adolescent Epidemic. *Am J Public Health.* 2021;111(2):195–196. doi: 10.2105/AJPH.2020.306037 PMID: 33439716; PMCID: PMC7811075
10. Möhl B. Assessment and Treatment of Non-Suicidal Self-Injury: A Clinical Perspective. Routledge, 2019. <https://doi.org/10.4324/9780429296352>
11. Buelens T, Luyckx K, Verschueren M, Schoevaerts K, Dierckx E, Depetele L, Claes L. Temperament and Character Traits of Female Eating Disorder Patients with(out) Non-Suicidal Self-Injury. *J Clin Med.* 2020;9(4):1207. doi: 10.3390/jcm9041207 PMID: 32331415; PMCID: PMC7230745
12. Compas BE, Jaser SS, Bettis AH, Watson KH, Gruhn MA, Dunbar JP, Williams E, Thigpen JC. Coping, emotion regulation, and psychopathology in childhood and adolescence: A meta-analysis and narrative review. *Psychol Bull.* 2017;143(9):939–991. doi: 10.1037/bul0000110 Epub 2017 Jun 15. PMID: 28616996; PMCID: PMC7310319
13. Mullins-Sweatt SN, Lengel GJ, Grant DM. Non-suicidal self-injury: the contribution of general personality functioning. *Personal Ment Health.* 2013;7(1):56–68. doi: 10.1002/pmh.1211 Epub 2012 Jul 27. PMID: 24343925
14. Davico C, Amianto F, Gaiotti F, Lasorsa C, Peloso A, Bosia C, Vesco S, Arletti L, Reale L, Vitiello B. Clinical and personality characteristics of adolescents with anorexia nervosa with or without non-suicidal self-injurious behavior. *Compr Psychiatry.* 2019;94:152115. doi: 10.1016/j.comppsych.2019.152115 Epub 2019 Aug 7. PMID: 31513949
15. Itzhaky L, Fennig S, Shahar G. Personality pathology in minor versus moderate-severe non-suicidal self-injury among young adults. *Israel Journal of Psychiatry.* 2019;56(1):34–40.
16. García-Nieto R, Blasco-Fontecilla H, de León-Martínez V, Baca-García E. Clinical features associated with suicide attempts versus suicide gestures in an inpatient sample. *Arch Suicide Res.* 2014;18(4):419–431. doi: 10.1080/13811118.2013.845122 PMID: 24940628
17. Dawood S, Schroder HS, Donnellan MB, Pincus AL. Pathological Narcissism and Nonsuicidal Self-Injury. *J Pers Disord.* 2018;32(1):87–108. doi: 10.1521/pedi_2017_31_291 Epub 2017 May 17. PMID: 28513344
18. Zetterqvist M. The DSM-5 diagnosis of nonsuicidal self-injury disorder: a review of the empirical

- literature. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2015;9:31. doi: 10.1186/s13034-015-0062-7 PMID: 26417387; PMCID: PMC4584484
19. Hauber K, Boon A, Vermeiren R. Non-suicidal Self-Injury in Clinical Practice. *Front Psychol.* 2019;10:502. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00502 PMID: 30930814; PMCID: PMC6424099
 20. Odelius CB, Ramklint M. Clinical utility of proposed non-suicidal self-injury diagnosis--a pilot study. *Nord J Psychiatry.* 2014;68(1):66–71. doi: 10.3109/08039488.2013.775340 Epub 2013 Mar 26. PMID: 23527788
 21. Gromatsky MA, He S, Perlman G, Klein DN, Kotov R, Waszczuk MA. Prospective Prediction of First Onset of Nonsuicidal Self-Injury in Adolescent Girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;59(9):1049–1057. doi: 10.1016/j.jaac.2019.08.006 Epub 2019 Aug 22. PMID: 31445872
 22. National suicide prevention strategies: progress, examples and indicators. Geneva: World Health Organization; 2018. Accessed 2018.
 23. Asp M, Lindqvist D, Fernström J, Ambrus L, Tuninger E, Reis M, Westrin Å. Recognition of personality disorder and anxiety disorder comorbidity in patients treated for depression in secondary psychiatric care. *PLoS ONE.* 2020;15(1):1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227364
 24. First MB, Williams JBW, Benjamin LS, Spitzer MD. Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorders (SCID-5-PD). Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2016.
 25. Hasking P, Claes L. Transdiagnostic mechanisms involved in nonsuicidal self-injury, risky drinking and disordered eating: Impulsivity, emotion regulation and alexithymia. *J Am Coll Health.* 2020;68(6):603–609. doi: 10.1080/07448481.2019.1583661 Epub 2019 Apr 2. PMID: 30939103
 26. Крылова ЕС, Бебуришвили АА, Каледа ВГ. Несуицидальные самоповреждения при расстройстве личности в юношеском возрасте и оценка их взаимосвязи с суицидальным поведением. *Суицидология.* 2019;01(34):48–57. https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-48-57
Krylova ES, Beburishvili AA, Kaleda VG. Non-suicidal self-injury and its relation to suicidal behavior in youth patients with personality disorders. *Suicidology.* 2019;01(34):48–57. (In Russ.). https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-48-57

Сведения об авторах

Елена Сергеевна Крылова, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1341-1709>
krylovaes@gmail.com

Алексей Андреевич Кулешов, аспирант, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2288-202X>
kuleshovaleksei.ncpz@gmail.com

Анастасия Андреевна Бебуришвили, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2467-4301>
beburishvili@gmail.com

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, руководитель отдела юношеской психиатрии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>
Kaleda-VG@yandex.ru

Information about the authors

Elena S. Krylova, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1341-1709>
krylovaes@gmail.com

Alexey A. Kuleshov, Postgraduate Student, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2288-202X>
kuleshovaleksei.ncpz@gmail.com

Anastasiya A. Beburishvili, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2467-4301>
beburishvili@gmail.com

Vasiliy G. Kaleda, Dr. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>
Kaleda-VG@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и шизофрении у детей

С.Г. Никитина¹, Е.С. Ершова^{2,3}, Ю.М. Чудакова², Г.В. Шмарина², Н.Н. Вейко², А.В. Мартынов², С.Э. Костюк², А.А. Модестов⁴, Т.М. Рожнова⁴, В.Л. Ижевская², С.В. Костюк^{2,3}, Н.В. Симашкова¹

¹Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

³Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Авторы для корреспонденции: Светлана Викторовна Костюк, svet-vk@yandex.ru; Наталья Валентиновна Симашкова, simashkovav@mail.ru

Резюме

Обоснование: неоднородность и сложность патогена являются основными препятствиями для дифференциальной диагностики шизофрении и расстройств аутистического спектра (РАС) у детей. Роль окислительного стресса в молекулярных механизмах патогенеза шизофрении и аутизма не вызывает сомнений. Свободные радикалы, накапливающиеся при развитии стресса, могут вызывать окислительные модификации и образование разрывов внеклеточной ДНК (вкДНК) и ядерной ДНК клеток крови. На сегодняшний день доказано, что 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) можно рассматривать как биомаркер окислительного стресса. Однако до сих пор неясно, насколько выражены генотоксические последствия окислительного стресса при РАС разной степени тяжести и при шизофрении у детей (ШД). **Цель исследования:** изучение связи уровня окислительных повреждений ДНК в клетках периферической крови и характеристики циркулирующей вкДНК с ШД и тяжестью течения РАС у детей. **Пациенты и методы:** образцы крови 96 пациентов, больных детским аутизмом (ДА — F84.0 по МКБ-10), атипичным аутизмом (АА — F84.1 по МКБ-10) и шизофренией с началом в детском возрасте (ШД — F20.8 по МКБ-10), были получены из отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. Образцы крови группы контроля (34 чел.) взяты из коллекции образцов МГНЦ. Отбор больных проводился с использованием клинико-психопатологического метода. Выделение вкДНК проводили методом экстракции органическими растворителями. Концентрацию внеклеточной ДНК определяли флуориметрически. Уровень 8-OHdG в составе вкДНК определяли по связыванию соответствующих антител на мембранных фильтрах, эндонуклеазную активность определяли методом радиальной диффузии в геле. G0-лимфоциты периферической крови выделяли методом градиентного центрифугирования. Уровень 8-OHdG и уровень фосфорилированной формы гистона H2AX (γ H2AX) в G0-лимфоцитах периферической крови анализировали в фиксированных клетках методом проточной цитофлуориметрии с использованием соответствующих антител. Статистическую обработку проводили с использованием программ Excel Microsoft Office, Statistica 6.0, StatGraph. **Результаты и заключение:** окислительный стресс имеет разную выраженность при РАС, протекающих в тяжелой форме (АА) и легкой/средней форме (ДА). При ДА уровень окислительных повреждений ДНК лимфоцитов имеет тенденцию к повышению, но не достигает уровня достоверности; уровень окислительных повреждений внеклеточной ДНК не отличается от контроля. При АА и еще в более сильной степени при ШД уровень окислительных повреждений ДНК клеток и внеклеточной ДНК значительно повышен, что свидетельствует о развитии системного окислительного стресса, который не компенсируется антиокислительной системой организма. Уровень 8-OHdG в составе вкДНК и ДНК ядер клеток периферической крови может являться маркером окислительного стресса, что важно не только для диагностики тяжести течения патологического процесса, но и для разработки схем терапии ШД и РАС у детей.

Ключевые слова: РАС, детский аутизм, атипичный аутизм, шизофрения у детей, окислительный стресс, окислительные повреждения ДНК

Для цитирования: Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Модестов А.А., Рожнова Т.М., Ижевская В.Л., Костюк С.В., Симашкова Н.В. Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и шизофрении у детей. *Психиатрия*. 2021;19(4):15–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25>

Исследование окислительного стресса при шизофрении было поддержано Российским научным фондом (проект 18-15-00437, продолжение), исследование окислительного стресса при аутизме поддержано государственным заданием Министерства науки и высшего образования.

RESEARCH

UDC 616.89-008; 577.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-16-25>

Oxidative DNA Damage of Peripheral Blood Cells and Blood Plasma Cell-Free DNA as an Indicator of the Oxidative Stress Level in Children with Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia

S.G. Nikitina¹, E.S. Ershova^{2,3}, Ju.M. Chudakova², G.V. Shmarina², N.N. Veiko², A.V. Martynov², S.E. Kostuk², A.A. Modestov⁴, T.M. Rozhnova⁴, V.L. Izhevskaya², S.V. Kostuk^{2,3}, N.V. Simashkova¹

¹Mental Health Research Center, Moscow, Russia

²Research Centre For Medical Genetics, Moscow, Russia

³Federal Scientific and Clinical Center of Reumatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding authors: Svetlana V. Kostuk, svet-vk@yandex.ru; Nataliya V. Simashkova, simashkovav@mail.ru

Summary

Background: pathogen heterogeneity and complexity are the main obstacles for schizophrenia and autism spectrum disorders (ASD) differential diagnosis in children. The role of oxidative stress in the molecular mechanisms of schizophrenia and autism pathogenesis is beyond doubt. Free radicals that accumulate during stress can cause oxidative modifications and the formation of breaks in the cell-free DNA (cfDNA) and nuclear DNA of blood cells. To date, it has been proven that 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) can be considered as an oxidative stress biomarker. However, it is still unclear how pronounced the genotoxic consequences of oxidative stress are in ASD of varying severity and in childhood onset schizophrenia (COS). **Objective:** to study the relationship between the oxidative DNA damage level in peripheral blood cells and the circulating cell-free DNA characteristics with the severity of COS and the course of ASD in children. **Patients and methods:** blood samples of 96 patients with childhood autism (CA — F84.0 according to ICD-10), atypical autism (AA — F84.1 according to ICD-10) and with childhood onset schizophrenia (COS — F20.8 according to ICD-10) were obtained from the Child Psychiatry Department of the Mental health research center. Blood samples of the control group (34 people) — from the collection of samples of the Research Centre for medical Genetics. The selection of patients was carried out using the clinical and psychopathological method. Cell-free DNA was isolated by extraction with organic solvents. The concentration of cfDNA was determined fluorimetrically. The level of 8-OHdG in cell-free DNA was determined by binding of the corresponding antibodies on membrane filters, endonuclease activity was determined by radial diffusion in a gel. G0-peripheral blood lymphocytes were isolated by gradient centrifugation. The level of 8-OHdG and the level of the phosphorylated form of histone H2AX (yH2AX) in G0-peripheral blood lymphocytes were analyzed in fixed cells by flow cytometry using appropriate antibodies. Statistical processing was carried out using Microsoft Office Excel, Statistica 6.0, StatGraph. **Results and conclusions:** oxidative stress has different severity in ASD, occurring in severe form (AA) and mild/moderate form (CA). In CA, the level of oxidative damage to the DNA of lymphocytes tends to increase, but does not reach statistically significant level; the level of oxidative damage to cfDNA does not differ from the control. In AA and, to an even stronger extent, in COS, the level of oxidative damage to the DNA of cells and cfDNA is significantly increased, which indicates the development of systemic oxidative stress, which is not compensated by the body's antioxidant system. The level of 8-OHdG in the composition of the cfDNA and DNA of the nuclei of peripheral blood cells can be a marker of oxidative stress, which is important not only for diagnosing the severity of the pathological process, but also for treatment regimens development for COS and ASD in children.

Keywords: ASD, childhood autism, atypical autism, childhood onset schizophrenia, oxidative stress, oxidative DNA damage

For citation: Nikitina S.G., Ershova E.S., Chudakova Ju.M., Shmarina G.V., Veiko N.N., Martynov A.V., Kostuk S.E., Modestov A.A., Rozhnova T.M., Izhevskaya V.L., Kostuk S.V., Simashkova N.V. Oxidative DNA Damage of Peripheral Blood Cells and Blood Plasma Cell-Free DNA as an Indicator of the Oxidative Stress Level in Children with Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow)* (*Psichiatriya*). 2021;19(4):15-25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25>

ВВЕДЕНИЕ

В основе этиологии шизофрении и расстройств аутистического спектра (PAC) лежат множественные комбинации генетических факторов и факторов окружающей среды [1–7]. Наряду с изучением генетической составляющей психических заболеваний биологи и клиницисты в настоящее время все больше внимания уделяют анализу патофизиологических изменений, наблюдаемых при шизофрении и PAC, что способствует дифференциальной диагностике психических расстройств и пониманию их этиологии и патогенеза [3, 4, 6].

Окислительный стресс сопровождает течение многих заболеваний, включая рак, сердечно-сосудистые

заболевания и нейродегенеративные расстройства [5]. Неспецифическая природа окислительного стресса вызывала незначительный интерес исследователей-психиатров к работам в этой области. Однако технические достижения последних десятилетий, включая прогресс в клеточной биологии, позволяющий *in vitro* перепрограммировать клетки в нейроны, достижения молекулярной биологии в понимании ключевых биологических механизмов, лежащих в основе окислительного стресса, развитие инструментальных методов визуализации и диагностики головного мозга, привели к возрастающему вниманию исследователей к роли окислительного стресса в патогенезе шизофрении и аутизма [7–9]. Окислительный стресс возникает в результате дисбаланса между избыточным синтезом активных

форм кислорода (АФК) и дефицитом антиоксидантов [7, 8]. Когда этот гомеостаз нарушается, окислительный стресс повреждает клеточные структуры, основными мишениями окислительного стресса являются белки, липиды и ДНК [9]. Окислительный стресс, вероятно, может увеличивать риск развития психоза в кризовые «уязвимые» периоды онтогенеза, «физиологического апоптоза» [10] и влиять на развитие структур головного мозга, приводя к более тяжелому клиническому фенотипу [11]. У пациентов с шизофренией и РАС отмечаются признаки окислительного стресса не только в мозге пациентов, но и системно — в периферической крови [11, 12]. Таким образом, маркеры окислительного стресса могут не только свидетельствовать о тяжести течения психических расстройств в континууме РАС и ШД [13], но и представлять собой биомаркеры для определения стратегий лечения пациентов с психозами: инфантильным психозом (ИП) при ДА; атипичным детским психозом (АДП) при АА и ШД.

Однако до сих пор ведутся дискуссии о связи окислительного стресса, регистрируемого в периферической крови, с тяжестью течения РАС и шизофрении, особенно с манифестацией в раннем детском возрасте.

Целью настоящего исследования является изучение связи уровня окислительных повреждений ДНК в клетках периферической крови и характеристик циркулирующей внеклеточной ДНК с шизофренией и тяжестью течения РАС у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

1.1. Дизайн исследования

Образцы периферической крови для исследования были получены у детей, больных РАС разной степени тяжести ($n = 58$) и шизофренией ($n = 38$). Отбор больных проводился в отделе детской психиатрии (руководитель д.м.н., профессор Н.В. Симашкова) НЦПЗ (директор д.м.н., профессор Т.П. Ключник) с использованием клинико-психопатологического метода, включавшего наблюдение за ребенком в различных ситуациях с психопатологической оценкой поведения, эмоциональных и когнитивных проявлений, особенностей социального функционирования, дополненных материалами медицинской документации (карты амбулаторных исследований, предоставляемые родителями). Из образцов крови были выделены мононуклеары, в которых проанализировали показатели окислительного стресса — уровень активных форм кислорода, уровень окислительных повреждений ДНК и двунитевых разрывов ДНК — по сравнению с аналогичными показателями в контрольной выборке здоровых детей соответствующего возраста ($n = 34$). Клетки с высоким уровнем повреждений гибнут, пополняя пул циркулирующей внеклеточной ДНК (вкДНК). В плазме периферической крови пациентов, больных РАС и ШД, определили концентрацию вкДНК и уровень окисления вкДНК. Определяемые показатели окислительного повреждения ДНК клеток и вкДНК проанализировали

в подгруппах с разной степенью тяжести течения психических расстройств.

1.2. Этическая экспертиза

Родители каждого ребенка подписывали информированное согласие на отбор венозной крови (6 мл) и проведение научно-исследовательских экспериментов с биоматериалом, взятым у ребенка. Работа получила одобрение Локального этического комитета ФГБНУ «МГНЦ» (протокол № 6/4 от 15.11.2016).

1.3. Пациенты, психометрические шкалы, критерии включения/исключения

Исследуемая выборка включала 96 больных ДА, АА, ШД, охарактеризованных на основе клинических критериев МКБ-10 [1], DSM-5 [2], а также здоровых доноров (34 чел.) соответствующего возраста. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте 4–12 лет. Психометрическая оценка пациентов с РАС осуществлялась с использованием рейтинговой шкалы детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS) [14], основанной на текущей регистрации поведения обследуемого. Больные шизофренией дети оценивались по шкале PANSS [15], состоящей из перечня 33 симптомов, оцениваемых по семи степеням тяжести, и отражающей выраженность продуктивных, негативных и неспецифических расстройств по соответствующим подшкалам. Оценивалась выраженность кататонических расстройств как общих для двух нозологий по шкале кататонии Буша–Фрэнсиса (Bush-Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS) [16].

Динамика развития оценивалась в том числе с помощью детского варианта шкалы личного и социально-функционирования (Personal and social performance scale, PSP) [17] для определения способности пациентов адекватно регулировать свою деятельность в четырех основных областях.

Критерии включения:

- больные ДА, инфантильным психозом;
- больные АА, атипичным детским психозом (АДП);
- больные ШД с началом в раннем детском возрасте.

Критерии исключения:

- больные с синдромальными формами АА (врожденные дефекты обмена веществ, хромосомные аномалии);
- прогрессирующие дегенеративные заболевания.

1.4. Клинический анализ в подгруппах

Выборка детей с аутизмом была разбита на две группы по тяжести течения заболевания.

В I группу вошли пациенты с диагнозом ДА, «инфантальный психоз» (F84.0) со слабо- и средне выраженным проявлениями аутизма и тенденцией к компенсации состояния (30 человек). Расстройства кататонического регистра ярко проявлялись в разгаре заболевания, носили по большей части гиперкинетический характер с выраженным моторным возбуждением, негативизмом, клишированным стереотипным поведением и двигательными стереотипиями. В период психоза останавливалось развитие речи. На этапе ремиссии

симптомы РАС смягчались, преобладали гиперкинетические расстройства с дефицитом произвольного внимания и психопатоподобными проявлениями. Активно развивались эмоциональные реакции на окружение, сопровождавшиеся мимической, жестовой и речевой продукцией. Обращала на себя внимание общая моторная неловкость, нарушение соразмерности крупных движений, трудности в усвоении навыков, требующих развития мелкой моторики пальцев.

II группу составила выборка больных с диагнозом «атипичный детский психоз» (АДП) в рамках АА (F84.1), у которых преобладало выраженное расстройство контакта, речи и эмоций, сопровождавшееся «тяжелой» кататонией (28 человек). Манифестный приступ с полиморфной (преимущественно кататонической и психопатоподобной симптоматикой) развивался на фоне аутистического дизонтогенеза в кризовых периодах развития 1,5 и 3 лет. В клинической картине психоза значительную часть симптоматики представляло двигательное хаотичное возбуждение, в части наблюдений сменяющееся эпизодами кататонического ступора. Двигательные стереотипии, возникающие в результате перераздражения подкорковых структур, подавляли целенаправленные движения, обусловленные активностью префронтальной коры головного мозга. Продолжительность манифестных состояний составляла не менее трех лет. Регистрируемые ремиссии, как правило, были терапевтическими, низкого качества, с сохраняющейся стертой симптоматикой первого приступа, стереотипными движениями и выраженным когнитивным снижением. Речевая активность восстанавливалась медленно, частично. В кризовые периоды развития (7 и 12–13 лет) возникали повторные психотические приступы с развернутой кататонической, психопатоподобной, аффективной симптоматикой. Сохранились выраженные когнитивные нарушения вплоть до интеллектуальной недостаточности. По шкале социального функционирования больные соответствовали II уровню социальной дезадаптации.

Выборку детей, больных шизофренией с началом в раннем детском возрасте, злокачественным непрерывным течением (F20.8), составили 38 пациентов. Заболевание характеризовалось бурной манифестиацией кататено-регressiveных приступов в возрасте 1,5 и 3 лет. Яркой его особенностью было быстрое формирование негативных изменений: «нажитого» аутизма, астении, редукции или снижения энергетического потенциала, эмоционального оскудения, регресса речи, моторики, навыков опрятности. Олигофрениоподобный дефект формировался уже в манифестном периоде болезни и не преодолевался в течение жизни. Речь не развивалась у половины пациентов. Прогноз был неблагоприятным. Около трети больных проявляли резистентность к нейролептической терапии. Обострение кататонической симптоматики прослеживалось в кризах 7, 11–12 лет. Пациенты нуждались в постоянной опеке и уходе, длительном (пожизненном) приеме психофармакотерапии, которая повышала качество жизни.

По шкале социального функционирования больные соответствовали III уровню дезадаптации.

Контрольная группа детского возраста (34 человека) сформирована из здоровых детей того же возрастного диапазона, что и пациенты клинической группы. Всем детям контрольной группы проводили визуальный анализ ЭЭГ экспертного уровня и сравнительное ЭЭГ-картирование мозга для исключения любых патологических субклинических состояний.

1.5. Биохимические методы исследования

1.5.1. Выделение внеклеточной ДНК (вкДНК) и определение концентрации вкДНК

Выделение вкДНК из плазмы периферической крови доноров проводилось стандартным методом экстракции органическими растворителями [18, 24]. Концентрацию вкДНК в плазме крови определяли методом флуоресценции с ДНК-интеркалирующим красителем PicoGreen (Invitrogen) на планшетном спектрофотометре-флуориметре EnSpire (PerkinElmer). Для исключения влияния возможных примесей на флуоресценцию вкДНК в комплексе с красителем флуоресценцию также определяли и после исчерпывающего гидролиза вкДНК ДНКазой 1. Относительная стандартная ошибка исследования концентрации вкДНК в плазме определяется в основном процедурой выделения ДНК и составляет $12 \pm 5\%$ от измеряемой величины.

1.5.2. Исследование уровня содержание во вкДНК маркера окисления: 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG)

Уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) в составе вкДНК определяли методом дот-иммуноблоттинга по разработанному авторами протоколу [11]. Для этого пробы ДНК известной концентрации наносили на нитроцеллюлозный фильтр (HybondExtraC, «Amersham»), по 1,5 мкл в 3–5 повторах. После иммобилизации ДНК (30 мин при 80 °C) фильтр смачивали PBS и 30 мин инкубировали в блокирующем буфере (0,5% сухое обезжиренное молоко на PBS) при 37 °C, затем 3 ч при комнатной температуре при покачивании в свежеприготовленном растворе анти-8-OHdG антител (SC-66036, SantaCruz, США), в подобранном разведении 15 мкл на 1 мл блокирующего буфера. Фильтр трижды по 5 мин отмывали буфером PBS-0,05%TWEEN20 и инкубировали 1 ч в свежеприготовленном растворе коньюгата анти-мышь-щелочная фосфатаза (Sc-2008, SantaCruz, США) в рекомендованном производителем разведении 1:1000 на PBS-0,05%TWEEN при комнатной температуре при покачивании. Затем фильтр дважды по 5 мин промывали PBS-0,05%TWEEN20, однократно АР pH 9,5 (0,05М ТРИС pH 9,5, 0,2М NaCl), помещали в раствор субстрата для щелочной фосфатазы (BCIP-NBT) и инкубировали в темноте до проявления отчетливых сигналов. Интенсивность окрашенных пятен определяли компьютерным анализом изображения фильтра. В качестве стандартного образца для построения калибровочной зависимости, связывающей содержание окисленного основания 8-OHdG в составе исследуемой ДНК и сигнала иммуноблоттинга, использовали набор

образцов ДНК, предварительно охарактеризованных масс-спектрометрически и окисленных под воздействием ультрафиолета.

1.5.3. Определение количества активных форм кислорода

Уровень активных форм кислорода (АФК) определяли с помощью красителя 2,7-дихлордигидрофлуоресцеин диацетата (DCFH-DA) («Molecular Probes/Invitrogen», США), который под действием АФК окисляется с образованием флуоресцирующего 2,7-дихлорфлуоресцина (DCF) [26]. Краситель добавляли к клеткам, инкубировали 10 мин, клетки осаждались, анализ проводили в фосфатно-солевом буфере (PBS, «ПанЭкоЛ», Россия). Детектировали методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре CyFlow® (Sysmex Partec GmbH, Германия).

1.5.4. Выделение G0-лимфоцитов периферической крови

G0-лимфоциты выделяли в системе фиколл–урографин из периферической крови (гепаринизированной) здоровых доноров [11, 18].

1.5.5. Определение двухцепочных разрывов ДНК ядер клеток

Метод определения двухцепочных разрывов ДНК ядер клеток с помощью антител к фосфорилированной форме гистона H2AX (γ H2AX) осуществляли по стандартному протоколу, который основан на том, что высококонсервативный гистоновый белок, участвующий в упаковке ДНК хроматина (H2AX), фосфорилируется по остатку серина 139 в сайте образования разрыва ДНК [26]. Клетки фиксировали 3,7% формальдегидом («ХимМед», Россия) 10 мин при 37 °C, пермеабилизовали 0,2% раствором Тритон X-100 («Merck», Германия) 10 мин при комнатной температуре и инкубировали с флуоресцентно меченными антителами DyLight488- γ H2AX (pSer139) (nb100-78356G NovusBio, USA) 2 ч при 24 °C. Детектировали методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре CyFlow® (Sysmex Partec GmbH, Германия).

5.5.6. Определение маркера окисления: 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) в клетках

Для диагностики уровня маркера окисления — 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) — клетки фиксировали 2% параформальдегидом («ХимМед», Россия) 15 мин, 25 °C, пермеабилизировали 1% раствором Тритона X100 («Merck», Германия), инкубировали с антителами к 8-OHdG, меченными FITC (sc393871 «SantaCruz», США), 2 ч при температуре 24 °C, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) в ДНК клеток определяли с использованием метода проточной цитофлуориметрии на приборе CyFlow® (Sysmex Partec GmbH, Германия) [11, 18, 26].

1.6. Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием программы Excel Microsoft Office, Statistica 6.0, StatGraph. При анализе предполагаемых различий между выборками исходили из нуль-гипотезы об отсутствии различий, которую проверяли с помощью

расчета U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При физиологических условиях активные формы кислорода (АФК) регулируют клеточный цикл, активность протеинкиназ и генную экспрессию. Увеличение синтеза АФК приводит к развитию окислительного стресса и патологии [18–20]. Определяли уровень АФК в выделенных G0-лимфоцитах периферической крови исследуемых подгрупп пациентов. Для определения внутриклеточного уровня АФК использовали реагент — H2DCFH-DA (2,7-dichlorofluorescin diacetate или 2,7-дихлордигидрофлуоресцеин диацетат), который применяется для определения АФК в клетках [19, 21]. Этот краситель быстро проникает через мембрану клеток и подвергается деацетилированию внутриклеточными эстеразами [21]. В цитозоле нефлуоресцирующий дихлордигидрофлуоресцеин (DCFH) считается чувствительным внутриклеточным маркером окислительного стресса при его окислении до дихлорфлуоресцеина (DCF) различными радикалами АФК [21]. В ряде работ было показано, что окисление DCFH неспецифично и появление сигнала DCF в клетках отражает общий уровень АФК [21, 22]. Инкубация клеток с H2DCFH-DA приводит к возникновению в клетках флуоресцентного сигнала. Метод флуоресцентной микроскопии позволяет проанализировать локализацию в клетках сигналов, отражающих синтез АФК. Метод проточной цитометрии определяет среднее количество АФК в клетке [21]. Мы проанализировали уровень АФК в выделенных G0-лимфоцитах периферической крови в трех выборках детей с патологией: в группе 1 — легкая и средняя форма течения РАС (ДА по МКБ-10); в группе 2 — тяжелая форма течения РАС (АА по МКБ-10); в группе 3 — ШД и в контрольной группе — здоровых детей (рис. 1).

Показали, что в лимфоцитах периферической крови детей группы 1 (ДА) уровень активных форм кислорода был на 30–40% выше, чем в лимфоцитах детей из контрольной группы, что свидетельствует о наличии компенсируемого окислительного стресса у этих детей. В группе 2 (АА) уровень активных форм кислорода был в 2,2–2,5 раза выше ($p < 0,01$), чем в лимфоцитах детей из контрольной группы, а в группе 3 (у детей с диагнозом ШД) уровень активных форм кислорода в 3–3,3 раза выше ($p < 0,01$), чем в лимфоцитах детей из контрольной группы (рис. 1). Эти данные свидетельствуют о наличии ярко выраженного окислительного стресса у детей с тяжелым АА и ШД.

Предположили, что интенсивный синтез АФК в клетках крови может вызывать окисление и повреждение ДНК ядер клеток. В условиях окислительного стресса в той или иной степени способны окисляться все основания ДНК [19, 21, 22]. Основными продуктами окисления клеточной ДНК являются тимидингликоль и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), который

является широко используемым маркером для определения окислительных повреждений ДНК [22].

Оценили уровень 8-OHdG в лимфоцитах периферической крови у детей с РАС, у детей с шизофренией и у здоровых детей. Этот показатель анализировали методом проточной цитофлуориметрии. В лимфоцитах крови пациентов из группы 1 ДА медиана уровня 8-OHdG была недостоверно выше этого показателя для детей из контрольной выборки (рис. 2А). Однако уровень 8-OHdG в лимфоцитах крови пациентов из 2-й группы АА был в два раза выше, чем в контрольной выборке ($p < 0,01$, рис. 2А). Уровень 8-OHdG в лимфоцитах крови пациентов из 3-й группы с ШД был в 2,8–3 раза выше ($p < 0,01$), чем у детей из контрольной выборки ($p < 0,01$, рис. 2А).

Активные формы кислорода вызывают окислительную модификацию оснований ДНК в ядре, что приводит к повреждению хроматина и образованию одно- и двунитевых разрывов [19, 23]. Уровень повреждения ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови детей с РАС, с диагнозом ШД и здоровых детей из контрольной выборки оценивали по уровню фосфорилированной формы гистона H2AX (γ H2AX) методом проточной цитофлуориметрии. Фосфорилирование гистонов H2A по Ser139 происходит в ответ на двунитевые разрывы ДНК (DSB), и метод гамма-фокусов используется для оценки уровня двунитевых разрывов ДНК ядер клеток. В лимфоцитах крови пациентов из группы 1 ДА медиана уровня γ H2AX в ядрах лимфоцитов была недостоверно выше этого показателя для детей из контрольной выборки (рис. 2Б). Уровень γ H2AX в ядрах лимфоцитов крови пациентов из 2-й группы АА был в два раза выше,

чем в контрольной выборке ($p < 0,01$, рис. 2Б). Уровень 8-OHdG в лимфоцитах крови пациентов из 3-й группы ШД был в 2,6–2,9 раза выше ($p < 0,01$), чем у детей из контрольной выборки ($p < 0,01$, рис. 2Б).

Таким образом, было показано, что при тяжелой степени аутизма (ДА по МКБ-10), так же как и при шизофрении в детском возрасте, окислительный стресс имеет генотоксичный эффект, что проявляется в накоплении одно- и двухцепочечных разрывов в ядрах клеток периферической крови. При ДА окислительный стресс значительно менее выражен, чем при АА и ШД. Иными словами, при тяжелом течении аутизма, так же как и при ШД, происходит накопление окислительных повреждений в мононуклеарах периферической крови. Подобные нарушения наблюдали на выборке взрослых больных шизофренией [18].

В условиях окислительного стресса клетки с высоким уровнем окислительных нерепарируемых повреждений ДНК гибнут, пополняя пул внеклеточной ДНК (вкДНК) фрагментами окисленной вкДНК [23]. Исследовали концентрацию внеклеточной ДНК и уровень окисленных оснований в составе вкДНК плазмы крови детей с диагнозом РАС, детской шизофренией и здоровых детей. На рис. 3А представлены результаты измерения концентрации вкДНК в образцах плазмы пациентов с РАС, шизофренией в детском возрасте и здоровых детей из контрольной выборки. Обнаружили статистически значимое повышение уровня вкДНК в плазме в группах 1 (ДА), 2 (АА) и группе 3 (ШД) по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы ($p < 0,001$, рис. 3А); кроме того, статистически значимое различие было достигнуто и при сравнении значений концентрации в группе 1 и в группе 2 ($p < 0,01$), а также в группе 1 и группе 3 ($p < 0,01$). Во 2-й группе АА (тяжелая форма РАС) среднее значение концентрации вкДНК было приблизительно в 3,5 раза выше, чем тот же показатель у здоровых людей ($p < 0,001$), в группе 3 ШД значение концентрации вкДНК было приблизительно в 3,2 раза выше, чем тот же показатель у здоровых людей ($p < 0,001$). Вероятно, более низкие значения концентрации вкДНК у здоровых детей, больных шизофренией, по сравнению с выборкой детей с тяжелой степенью аутизма обусловлены более высокой активностью компонентов системы элиминации вкДНК из кровотока на фоне повышенного уровня повреждения ДНК лимфоцитов крови и накоплением в циркуляции устойчивых к нуклеазному гидролизу фрагментов внеклеточной ДНК [23, 24]. У пациентов группы 1 (легкая и средняя тяжесть РАС) увеличение концентрации вкДНК по сравнению с нормальным исходным уровнем было менее выраженным ($p = 0,0096$).

Как мы уже отмечали, в условиях окислительного стресса способны окисляться все основания внеклеточной циркулирующей ДНК, но наиболее быстро и эффективно окисляется гуанозин, продуктом окисления которого становится 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) [22, 23]. Определили уровень 8-OHdG в составе вкДНК детей, больных аутизмом

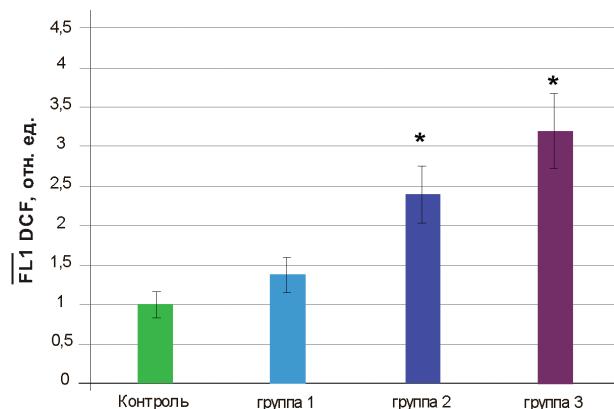


Рис. 1. Уровень активных форм кислорода в лимфоцитах периферической крови детей с диагнозом РАС, детской шизофренией и здоровых детей

Контроль — контрольная группа здоровых детей; группа 1 — с ДА; группа 2 — с АА; группа 3 — с ШД; * различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,01$

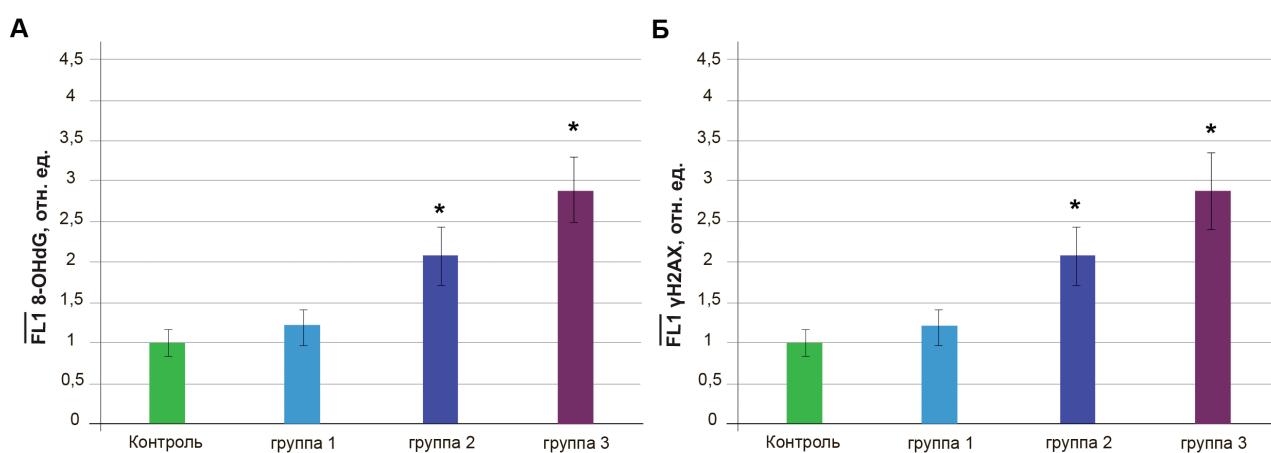
Fig. 1. The level of reactive oxygen species in peripheral blood lymphocytes of children diagnosed with ASD, childhood-onset schizophrenia and healthy children
Control — a control group of healthy children; group 1 — CA; group 2 — AA; group 3 — COS; * differences with the control group are significant, $p < 0,01$

и шизофренией. Анализ содержания маркера окисления вкДНК — 8-OHdG — в образцах проводился методом дот-блот-гибридизации на фильтрах. Количество 8-OHdG в составе вкДНК повышается в 3,3–3,7 раза ($p < 0,01$) в группе 3, пациентов с ШД, и в 2,5–3 раза ($p < 0,01$) в группе 2, пациентов с АА (с тяжелым течением РАС); в группе 1, пациентов с ДА (легкой и средним течением РАС), различий с контролем не наблюдается (рис. 3 Б).

Основная причина обогащения вкДНК маркером окисления 8-OHdG — это преимущественная гибель

клеток с высоким уровнем окисления клеточной ДНК и увеличение содержания ГЦ-богатых последовательностей в составе вкДНК по сравнению с ядерной ДНК [23]. Также в окисленную фракцию вкДНК вносит вклад митохондриальная ДНК с повышенным содержанием 8-OHdG [21]. Повышение содержания 8-OHdG в составе вкДНК может свидетельствовать об окислительном стрессе в организме.

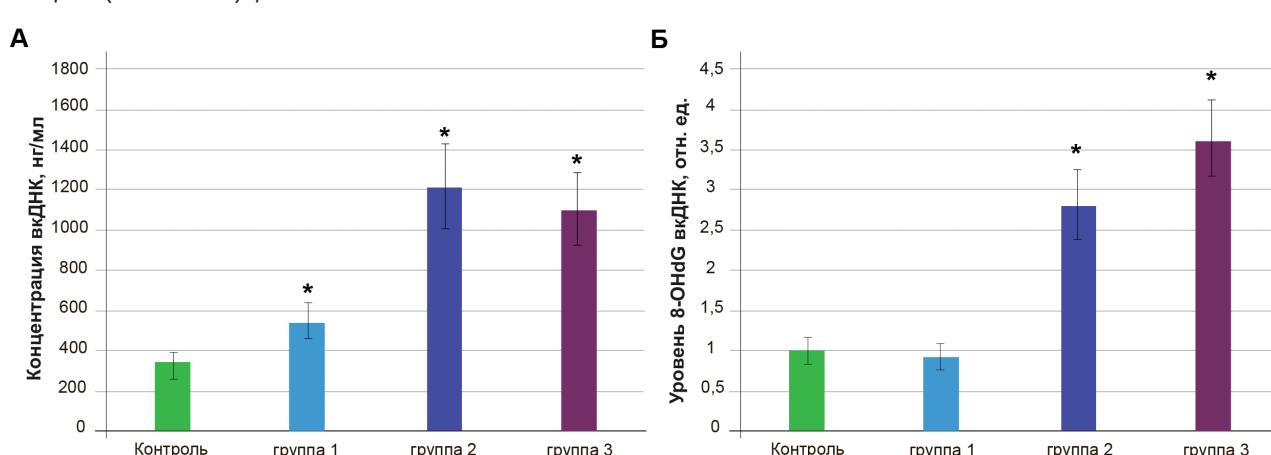
И шизофрения, и РАС рассматриваются как сложные и неоднородные психические расстройства в континууме РАС и шизофрении с началом в детском возрасте



Контроль — контрольная группа здоровых детей; группа 1 — ДА; группа 2 — АА; группа 3 — ШД; * различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,01$. Тест Краскела–Уоллиса показал достоверное различие между анализируемыми группами (для А и Б), $p < 0,01$

Fig. 2. The level of 8-OHdG in lymphocytes (A) and the level of γH2AX in the nuclei of lymphocytes (B) in the peripheral blood of children with CA, AA, COS and healthy children

Control — control group of healthy children; group 1 — CA; group 2 — AA; group 3 — COS; * differences with the control group are significant, $p < 0.01$. The Kruskal–Wallis test showed a significant difference between the analyzed samples (for A and B), $p < 0.01$



Контроль — контрольная группа здоровых детей; группа 1 — ДА (легкая и средняя форма течения РАС); группа 2 — АА (тяжелая форма течения РАС); группа 3 — ШД; * различия с контрольной группой достоверны, $p < 0,01$

Fig. 3. Concentration of extracellular DNA (A) and content of 8-OHdG in extracellular DNA samples (B) of peripheral blood plasma of children diagnosed with ASD, childhood-onset schizophrenia and healthy children

Control — a control group of healthy children; group 1 — CA (mild and moderate forms); group 2 — AA (severe form); group 3 — COS; * differences with the control group are significant, $p < 0.01$

[13]. Гетерогенность шизофрении и РАС связана с широким спектром биологических путей, задействованных в патогенезе этих заболеваний. Одним из факторов, объединяющим эти биологические пути, по-видимому, считается окислительный стресс [4, 23, 25]. До сих пор нет определенного мнения о том, является ли окислительный стресс причиной заболевания или же он возникает вторично под влиянием экзогенных факторов окружающей среды (отрыв от матери, переезд, инфекции, отдельные вакцины и др.). Тем не менее признано, что окислительный стресс играет существенную роль в патогенезе как шизофрении, так и РАС [4, 25]. Кроме того, необходимо отметить, что фрагменты окисленной в_кДНК могут сами быть факторами стресс-сигнализации, индуцируя синтез свободных радикалов клетками крови и эндотелия [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окислительно-восстановительный дисбаланс может способствовать развитию как шизофрении, так и аутизма (ДА, АА) у детей на различных уровнях и с помощью различных механизмов [4, 25]. Однако важно отметить, что окислительный стресс имеет разную выраженность при РАС, протекающих в тяжелой форме при АА и в легкой/средней форме — при ДА. При ДА уровень окислительных повреждений ДНК лимфоцитов имеет тенденцию к повышению, но не достигает уровня достоверности; уровень окислительных повреждений в_кДНК не отличается от контроля и даже несколько снижен. Это может свидетельствовать об активации антиоксидантных систем в клетках и компенсируемом окислительном стрессе. При АА и еще в большей степени при ШД уровень окислительных повреждений ДНК клеток и в_кДНК значительно повышен, что свидетельствует о развитии системного окислительного стресса, который не компенсируется антиокислительной системой организма. Это может быть связано или со снижением антиоксидантной системы, или с высоким уровнем синтеза свободных радикалов клетками крови. При этом уровень 8-OHdG в составе в_кДНК и ДНК ядер клеток периферической крови может служить маркером некомпенсируемого окислительного стресса, что важно не только для диагностики тяжести течения патологического процесса, но и для разработки систем базовой психотропной терапии с подключением антиоксидантных препаратов.

По-видимому, патологический апоптоз, обусловленный окислительным стрессом, можно рассматривать как «второй удар», накладывающийся на физиологический апоптоз в кризовые, уязвимые к стрессу, периоды онтогенеза. С ним связан тяжелый прогноз при АА (АДП) и особенно при ШД. При ДА (ИП) окислительный стресс не выходит за пределы контрольных значений, патологический апоптоз не прослеживается; процесс обратимый, прогноз благоприятный, что подтверждено данными проведенного клинико-биологического исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. Под общ. ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России; 1998:512 с.
Mental disorders and behavioural disorders (F00–F99). (Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlja ispol'zovaniya v Rossijskoj Federacii). Pod obshch. red. Kazakovceva BA, Gollanda VB. M.: Minzdrav Rossii; 1998:512 p. (In Russ.).
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013:992 p.
3. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;44:49–66. doi: 10.1007/7854_2018_88 PMID: 31115797
4. Thorsen M. Oxidative stress, metabolic and mitochondrial abnormalities associated with autism spectrum disorder. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2020;173:331–354. doi: 10.1016/bs.pmbts.2020.04.018 Epub 2020 May 15. PMID: 32711815
5. Emiliani FE, Sedlak TW, Sawa A. Oxidative stress and schizophrenia: recent breakthroughs from an old story. *Curr Opin Psychiatry.* 2014;27(3):185–190. doi: 10.1097/YCO.0000000000000054 PMID: 24613987; PMCID: PMC4054867
6. McGrath JJ, Mortensen PB, Visscher PM, Wray NR. Where GWAS and epidemiology meet: opportunities for the simultaneous study of genetic and environmental risk factors in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):955–959. doi: 10.1093/schbul/sbt108 Epub 2013 Aug 1. PMID: 23907349; PMCID: PMC3756798
7. Abdul F, Sreenivas N, Kommu JVS, Banerjee M, Berk M, Maes M, Leboyer M, Debnath M. Disruption of circadian rhythm and risk of autism spectrum disorder: role of immune-inflammatory, oxidative stress, metabolic and neurotransmitter pathways. *Rev Neurosci.* 2021;May 27. doi: 10.1515/revneuro-2021-0022 Epub ahead of print. PMID: 34047147
8. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Rodríguez-Quiroga A, Arango C. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(6):435–444. doi: 10.1093/ijnp/pux015 PMID: 28575316; PMCID: PMC5452799
9. Alameda L, Fournier M, Khadimallah I, Griffa A, Cleusix M, Jenni R, Ferrari C, Klauser P, Baumann PS, Cuenod M, Hagmann P, Conus P, Do KQ. Redox dysregulation as a link between childhood trauma and psychopathological and neurocognitive profile in patients with early psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(49):12495–12500. doi: 10.1073/

- pnas.1812821115 Epub 2018 Nov 19. PMID: 30455310; PMCID: PMC6298080
10. Башина ВМ, Горбачевская НЛ, Клюшник ТП, Симашкова НВ, Якупова ЛП, Даниловская ЕВ, Туркова ИЛ. Маркеры критических периодов онтогенеза и их связь с психическими расстройствами у детей. XII Съезд психиатров России. М., 1995:361–363.
 - Bashina VM, Gorbachevskaya NL, Klushnik TP, Simashkova NV, Yakupova LP, Danilovskaya EV, Turkova IL. Markers of critical periods of ontogenesis and their relationship with mental disorders in children. 12th Congress of Russian Psychiatrists. M., 1995:361–363. (In Russ.).
 11. Shmarina GV, Ershova ES, Simashkova NV, Nikitina SG, Chudakova JM, Veiko NN, Porokhovnik LN, Basova AY, Shaposhnikova AF, Pukhalskaya DA, Pisarev VM, Korovina NJ, Gorbachevskaya NL, Dolgikh OA, Bogush M, Kutsev SI, Kostyuk SV. Oxidized cell-free DNA as a stress-signaling factor activating the chronic inflammatory process in patients with autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):212. doi: 10.1186/s12974-020-01881-7 PMID: 32677958; PMCID: PMC7364812
 12. Koga M, Serritella AV, Sawa A, Sedlak TW. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res*. 2016;176(1):52–71. doi: 10.1016/j.schres.2015.06.022 Epub 2015 Nov 15. PMID: 26589391
 13. Simashkova NV, Boksha IS, Klyushnik TP, Iakupova LP, Ivanov MV, Mukaetova-Ladinska EB. Diagnosis and Management of Autism Spectrum Disorders in Russia: Clinical-Biological Approaches. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(9):3906–3914. doi: 10.1007/s10803-019-04071-4 PMID: 31124027
 14. Schopler E, Reichler R, Rochen Renner B. The childhood autism rating scale. Western Psychological Services; 1988.
 15. Opler LA, Kay SR, Lindenmayer JP, Fiszbein A. Structured Clinical Interview Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). *Multi-Health Systems Inc.* 1999;4:15 p.
 16. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93(2):129–136. doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x PMID: 8686483
 17. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;161(2):213–224. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.012 Epub 2008 Oct 11. PMID: 18848731
 18. Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, Golimbet VG, Lezheiko TV, Kolesina NY, Dolgikh OA, Izhevskaya VL, Kostyuk GP, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. ROS-Induced DNA Damage Associates with Abundance of Mitochondrial DNA in White Blood Cells of the Untreated Schizophrenic Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8587475. doi: 10.1155/2018/8587475 PMID: 29682166; PMCID: PMC5845523
 19. Weyemi U, Dupuy C. The emerging role of ROS-generating NADPH oxidase NOX4 in DNA-damage responses. *Mutat Res*. 2012;751(2):77–81. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.04.002 Epub 2012 May 8. PMID: 22580379
 20. Sedelnikova OA, Redon CE, Dickey JS, Nakamura AJ, Georgakilas AG, Bonner WM. Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis. *Mutat Res*. 2010;704(1–3):152–159. doi: 10.1016/j.mrrev.2009.12.005 Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060490; PMCID: PMC3074954
 21. Cossarizza A, Ferraresi R, Troiano L, Roat E, Gibellini L, Bertoncelli L, Nasi M, Pinti M. Simultaneous analysis of reactive oxygen species and reduced glutathione content in living cells by polychromatic flow cytometry. *Nat Protoc*. 2009;4(12):1790–1797. doi: 10.1038/nprot.2009.189 PMID: 20010930
 22. Rodriguez GP, Song JB, Crouse GF. In vivo bypass of 8-oxodG. *PLoS Genet*. 2013;9(8):e1003682. doi: 10.1371/journal.pgen.1003682 Epub 2013 Aug 1. PMID: 23935538; PMCID: PMC373121.
 23. Ermakov AV, Konkova MS, Kostyuk SV, Izhevskaya VL, Baranova A, Veiko NN. Oxidized extracellular DNA as a stress signal in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:649747. doi: 10.1155/2013/649747 Epub 2013 Mar 6. PMID: 23533696; PMCID: PMC3606786
 24. Жесткова ЕМ, Ершова ЕС, Мартынов АВ, Захарова НВ, Костюк ГП, Вейко НН, Костюк СВ. Концентрация циркулирующей внеклеточной ДНК в плазме периферической крови больных с острыми психозами эндогенной и экзогенной этиологии. *Психиатрия*. 2021;19(3):6–14. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-6-14>
Jestkova EM, Ershova ES, Martynov AV, Zakharova NV, Kostyuk GP, Veiko NN, Kostyuk SV. Concentration of circulating cell-free DNA in the peripheral blood plasma of patients with acute endogenous and exogenous etiology psychoses. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2021;19(3):6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-6-14>
 25. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8881770. doi: 10.1155/2021/8881770 PMID: 33552387; PMCID: PMC7847339
 26. Sergeeva VA, Ershova ES, Veiko NN, Malinovskaya EM, Kalyanov AA, Kameneva LV, Stukalov SV, Dolgikh OA, Konkova MS, Ermakov AV, Veiko VP, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Kostyuk SV. Low-Dose Ionizing Radiation Affects Mesenchymal Stem Cells via Extracellular Oxidized Cell-Free DNA: A Possible Mediator of Bystander Effect and Adaptive Response. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9515809. doi: 10.1155/2017/9515809 Epub 2017 Aug 22. PMID: 28904740; PMCID: PMC5585687

Сведения об авторах

Светлана Геннадьевна Никитина, младший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>
nikitina.svt@mail.ru

Елизавета Сергеевна Ершова, кандидат биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>
es-ershova@rambler.ru

Юлия Михайловна Чудакова, научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0299-426X>
julia.chudakova@yandex.ru

Галина Васильевна Шмарина, кандидат медицинских наук, лаборатория молекулярной биологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-4851-8987>
sakmarariver@yahoo.com

Наталья Николаевна Вейко, доктор биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>
satelit32006@yandex.ru

Андрей Владимирович Мартынов, кандидат биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6697-8306>
avlamar@mail.ru

Светлана Эдмундовна Костюк, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной биологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3659-3608>
lanaek28@gmail.com

Александр Андреевич Модестов, студент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1531-7161>
sasha56.modestov@yandex.ru

Татьяна Михайловна Рожнова, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра медицинской генетики, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3323-5303>
stm-i@yandex.ru

Вера Леонидовна Ижевская, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>
izhevskaya@med-gen.ru

Светлана Викторовна Костюк, доктор биологических наук, заведующая лабораторией, лаборатория молекулярной биологии, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>
svet-vk@yandex.ru

Наталья Валентиновна Симашкова, профессор, доктор медицинских наук, заведующая отделом детской психиатрии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8809-3429>
simashkovav@mail.ru

Information about the authors

Svetlana G. Nikitina, Junior Researcher, Department of Child Psychiatry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7775-1692>
nikitina.svt@mail.ru

Elizaveta S. Ershova, Cand. of Sci. (Biol.), Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>
es-ershova@rambler.ru

Julia M. Chudakova, Researcher, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0299-426X>
julia.chudakova@yandex.ru

Galina V. Shmarina, Cand. of Sci. (Med.), Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-4851-8987>
sakmarariver@yahoo.com

Natalia N. Veiko, Dr. of Sci. (Biol.), Chief Scientific Officer, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>
satelit32006@yandex.ru

Andrey V. Martynov, Cand. of Sci. (Biol.), Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6697-8306>
avlamar@mail.ru

Svetlana E. Kostuk, Laboratory Assistant-Researcher, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3659-3608>
lanaek28@gmail.com

Alexandr A. Modestov, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1531-7161>
sasha56.modestov@yandex.ru

Tatyana M. Rozhnova, Cand. of Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3323-5303>
stm-i@yandex.ru

Vera L. Izhevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>
izhevskaya@med-gen.ru

Svetlana V. Kostuk, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>
svet-vk@yandex.ru

Nataliya V. Simashkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Head of the Department, Department Child Psychiatry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8809-3429>
simashkovav@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 29.07.2021
Received 29.07.2021

Дата рецензии 08.09.2021
Revised 08.09.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021

© Н.Н. Петрова, К.А. Цыренова, 2021

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616-052

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-26-33>

Клинико-терапевтические факторы, влияющие на социальную адаптацию больных шизофренией

Наталья Н. Петрова, Кристина А. Цыренова
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
 Автор для корреспонденции: Наталья Николаевна Петрова, petrova_nn@mail.ru

Резюме

Обоснование: в настоящее время остается открытым вопрос о факторах, влияющих на социальное функционирование больных шизофренией, в том числе о роли негативной симптоматики, нейрокогнитивного дефицита и психофармакотерапии.

Цель исследования: изучение влияния этих факторов на социальное функционирование пациентов с шизофренией. **Пациенты и методы:** обследовано 64 больных шизофренией (средний возраст $35,9 \pm 10,9$ года) на этапе становления ремиссии. Давность заболевания составила $9,71 \pm 6,0$ лет. Большинство больных переносили параноидные и галлюцинаторно-параноидные приступы (43 и 23% соответственно). В исследовании применялись катамнестический, клинико-психопатологический и психометрический методы: PANSS, SANS, BACS, шкалы Калгари и шкалы UKU. Введен интегративный показатель для оценки социальной адаптации пациентов. **Результаты:** установлено, что показатель социальной адаптации снижается по мере увеличения длительности болезни. На социальную адаптацию влияют побочные эффекты антипсихотической терапии. Применение антипсихотиков второго поколения способствует повышению уровня социального функционирования пациентов. Более низкий уровень социального функционирования с асоциальностью и социальной отгороженностью характерен для пациентов с выраженным апатобулическими нарушениями, уплощенностью аффекта, ангедонией. Пациенты с удовлетворительным уровнем социальной адаптации отличаются от пациентов с низким уровнем социальной адаптации лучшими показателями слухоречевой памяти, моторных навыков, скорости обработки информации, способностью к планированию и поведению, направленному на решение проблем. **Заключение:** интегративный показатель социальной адаптации пациентов с шизофренией ассоциирован с рядом когнитивных и негативных симптомов, особенностями антипсихотической терапии и длительностью заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, социальное функционирование, когнитивное функционирование, негативные симптомы

Для цитирования: Петрова Н.Н., Цыренова К.А. Клинико-терапевтические факторы, влияющие на социальную адаптацию больных шизофренией. *Психиатрия*. 2021;19(4):26-33. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-26-33>

RESEARCH

УДК 616-052

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-26-33>

Clinical and Therapeutic Factors Affecting the Social Adaptation of Patients with Schizophrenia

Natalia N. Petrova, Kristina A. Tsyrenova
Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
 Corresponding author: Natalia N. Petrova, petrova_nn@mail.ru

Resume

Background: currently, the question remains open about the factors that affect the social functioning of patients with schizophrenia, including the role of negative symptoms and neurocognitive deficits. **The aim:** to study factors that affect the social functioning of patients with schizophrenia. **Patients and methods:** 64 in-patient with schizophrenia (mean age 35.9 ± 10.9 years) were examined at the stage of remission. The disease duration was 9.71 ± 6.0 years. The majority of patients suffered from paranoid and hallucinatory-paranoid attacks (43 and 23%, respectively). The study used follow-up, clinical and psychopathological methods as well as psychometric scales: PANSS, SANS, BACS, Calgary scales and UKU scales. An integrative indicator was introduced to assess the social adaptation of patients. **Results:** it is shown that as the duration of the disease increases, the indicator of social adaptation decreases. The presence of side effects of antipsychotic therapy is associated with restrictions on the social functioning of patients, but the use of second-generation antipsychotics contributes to an increase in the level of social functioning of patients. Patients with more pronounced apathetic-abulic disorders, flattened affect, anhedonia-asociality and social isolation are characterized by a lower level of social functioning. Adapted patients differ from maladapted

patients by better indicators of auditory-speech memory, motor skills, information processing speed, ability to plan and problem-solving behavior. **Conclusion:** the integrative indicator of social adaptation of patients with schizophrenia is associated with a number of cognitive and negative symptoms, features of antipsychotic therapy and the duration of the disease.

Keywords: social functioning, schizophrenia, cognitive functioning, negative symptoms

For citation: Petrova N.N., Tsyrenova K.A. Clinical and Therapeutic Factors Affecting the Social Adaptation of Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2021;19(4):26–33. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-26-33>

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы социального функционирования у пациентов с шизофренией связаны с нарушениями социального восприятия, вербальной коммуникации, способности к решению межличностных проблем и адаптации к сложным жизненным ситуациям [1]. Ухудшение социального функционирования, способности к трудовой деятельности и качества жизни больных шизофренией связывают с влиянием негативных симптомов [2–5]. Есть мнение, что негативные симптомы, например апатия, влияют на производительность труда. Возможно, по мере увеличения продолжительности негативных симптомов снижается вовлеченность в повседневную жизнь общества [6]. Предполагают, что когнитивное функционирование и негативные симптомы являются перекрестными и предполагаемыми предикторами работоспособности. Остается открытым вопрос о том, влияют ли негативные симптомы и когнитивное функционирование независимо или совместно на результаты работоспособности. Отмечено, что снижение скорости обработки информации становится частичным посредником между негативными симптомами и ухудшением работоспособности [7, 8].

Целью исследования стало изучение факторов, влияющих на социальное функционирование пациентов с шизофренией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 64 больных параноидной шизофренией (F20 по МКБ-10) в возрасте $35,9 \pm 10,9$ года (от 20 до 70 лет), из них 71,9% женщин. Давность заболевания составила $9,71 \pm 6,0$ лет (от 1 года до 36 лет). Количества перенесенных приступов в среднем достигало пяти, длительность ремиссии в прошлом — 6 мес. 35,9% пациентов имели законченное высшее и 18,8% — среднее специальное образование. Большинство больных переносили параноидные и галлюцинаторно-параноидные приступы (43 и 23% соответственно). Все пациенты находились на этапе становления ремиссии. Исследование проводилось в соответствии с этическими правилами, установленными Хельсинкской декларацией 1964 г. и пересмотренной в 2013 г. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол утверждения НИР № 10562/1 от 18.11.2020).

В остром периоде 79,7% ($n = 51$) пациентов получали монотерапию антипсихотиками первой генерации, 18,8% ($n = 12$) — антипсихотиками второй генерации, 1,6% ($n = 1$) — комбинированную антипсихотическую

терапию. 7,8% ($n = 5$) пациентов на момент обследования получали терапию антипсихотиком пролонгированного действия.

Исследование носило комплексный характер с применением катамнестического, клинико-психопатологического и психометрического методов. На основе шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS), состоящей из 30 признаков и имеющей семь градаций, оценивались выраженность продуктивной, негативной симптоматики и другие психические нарушения по общей психопатологической шкале, входящей в PANSS [9, 10]. Пять групп симптомов — аффективное уплощение или притупление, алогию, абулию-апатию, ангедонию-асоциальность (нарушение социальных контактов) и внимание — оценивали по шкале негативной симптоматики (SANS) [11]. Когнитивное функционирование исследовали с помощью краткой шкалы оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia — BACS), в которую входит тест на вербальную память и заучивание, тест на оперативную память, тест на двигательные функции, тест шифровка, тесты на ассоциативную беглость (семантическая беглость и словесная беглость и тест, оценивающий функции программирования и контроля) [12]. С целью оценки депрессии при шизофрении использовалась шкала Калгари, состоящая из девяти пунктов, первые восемь из которых содержат вопрос, а 9-й оценивается врачом на основании наблюдения за поведением пациента во время беседы. Каждый пункт оценивается от 0 до 3 баллов, сумма 6 баллов и выше является признаком депрессивного расстройства [13]. Для оценки побочных эффектов проводимой терапии применялась шкала оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale — UKU), состоящая из 48 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов [14].

Для оценки социальной адаптации пациентов был введен интегративный показатель, представляющий собой сумму баллов по восьми показателям: семейное положение в настоящее время, наличие детей, занятость учебой или работой, наличие инвалидности, теплые отношения в семье. Помимо этого, оценивалось, не мешают ли проявления болезни и терапия повседневной жизни пациента, наличие социальных связей, общения, способность к независимому функционированию (возможность самостоятельного жизнеобеспечения без помощи родственников, друзей, государства в том числе материальной). Каждый из показателей был оценен в 0 баллов или 1 балл. Чем больше суммарный балл, тем выше показатель социальной адаптации пациентов.

Для описания категориальных переменных использовали абсолютные значения и доли от целого (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали средним и стандартным отклонениями с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение клинических и шкальных оценок с нормативными значениями осуществляли с помощью двухстороннего одновыборочного критерия Манна–Уитни (U-статистика). Межгрупповое сравнение осуществляли с помощью двухвыборочной версии данного критерия. Для оценки равенства межгрупповых частот использовали хи-критерий (χ^2). Для поиска взаимосвязей между показателями применяли корреляционный анализ с помощью коэффициента Спирмена. Значимыми считали статистические различия при $p < 0,05$. Статистический анализ выполняли в среде программирования R-версии 3.6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

82,8% пациентов теряли работу в связи с болезнью без дальнейшего восстановления или переходили на менее квалифицированный труд после перенесенного психотического эпизода. На момент исследования работали 31,2% пациентов. Инвалидность имелась у 45,3% пациентов. Доля женатых/замужних больных составила 7,8%. 21,9% пациентов имели детей, не были лишены родительских прав и общения с ребенком. 54,7% больных считали, чтоправляются с ежедневными обязанностями и не нуждаются в посторонней помощи. Экспертная оценка с применением формализованных критериев социальной адаптации показала, что 54,7% пациентов можно отнести к социально адаптированным (4 балла и более при среднем показателе по группе в целом $3,64 \pm 1,35$ балла). Несмотря на то что половина адаптированных пациентов имела инвалидность, большинство отмечало, что проявления болезни и постоянный прием лекарств не мешают им справляться с повседневной жизнью, в том числе с работой и учебой, иметь достаточно широкий круг общения и независимое функционирование. Характеристика социальной адаптации пациентов представлена в табл. 1.

Имеющие детей пациенты характеризовались более выраженным негативным расстройствами по подшкале H1 — снижением эмоциональности, проявляющимся преимущественно в виде уменьшения экспрессивности мимики ($p = 0,02$), по подшкале H2 — некоторой эмоциональной отгороженностью ($p = 0,01$), по подшкале H4 — снижением волевых побуждений ($p = 0,03$), по подшкале H6 — апатией ($p = 0,03$), по шкале негативных расстройств (SANS) — оценками 3 и 4 балла, а также более высоким суммарным баллом по шкале негативных симптомов PANSS ($p = 0,01$). Эти группы пациентов — имеющие детей и бездетные — также значимо различались по давности заболевания. У больных, имеющих детей, длительность болезни была более чем в два раза больше, чем у бездетных больных

(соответственно $M (14,12) \pm m (12,08)$ и $M (5,36) \pm m (4,6)$, $p = 0,01$), что может косвенно свидетельствовать о том, что раньше пациенты имели больше шансов завести семью и детей.

Работающие пациенты и отмечавшие, что проявления болезни и постоянная терапия не мешают повседневной жизни, отличались менее выраженной негативной симптоматикой по подшкалам PANSS H6 (спонтанность и плавность речи) ($p = 0,03$), SANS 1 (аффективная уплощенность или притупленность) ($p = 0,01$), SANS 3 (мотивация-апатия) ($p = 0,02$) и SANS 4 (ангедония-асоциальность) ($p = 0,04$) по сравнению с неработающими пациентами и отмечавшими, что заболевание и постоянный прием лекарств оказывают существенное влияние на привычную жизнедеятельность. Больные преимущественно отмечали проблемы в общении и побочные эффекты терапии: сонливость, невозможность сосредоточиться, трепет, скованность движений.

Пациентам с наличием инвалидности были свойственны более выраженные негативные симптомы по таким подшкалам PANSS, как H3 (некоммуникабельность), H4 (пассивно-апатическая отгороженность от общества), H5 (нарушения абстрактного мышления), H6 (нарушения плавности и спонтанности речи), H7 (ригидность речи), по субшкалам SANS 2 (алогия), SANS 3 (снижение мотивации) и SANS 5 (нарушения внимания), а также более высокая суммарная оценка негативной симптоматики по PANSS ($p < 0,001$) по сравнению с теми пациентами, которые не были признаны инвалидами.

Пациенты, сохранившие социальные связи, общение, теплые взаимоотношения внутри семьи, характеризовались менее выраженной негативной симптоматикой по отдельным показателям шкалы PANSS, таким как H3 (малообщительность) ($p = 0,01$), H4 (отгороженность) ($p = 0,02$), H6 (нарушения речи) ($p = 0,01$), по субшкалам SANS 1 (недостаточность экспрессии жестов) ($p = 0,02$) и SANS 3 (физическая анергия) ($p = 0,01$) по сравнению с теми, кто отмечал проблемы в общении как в социуме, так и в семье.

Пациентам, способным к независимому функционированию, т.е. к самостоятельному жизнеобеспечению без помощи, в том числе материальной, со стороны родственников, друзей, государства, были свойственны менее выраженные негативные симптомы по следующим подшкалам PANSS: H3 (сокращение социальных связей, $p = 0,04$), H4 (отгороженность от социума, $p = 0,05$), H6 (нарушения вербальных процессов, $p = 0,01$), по шкале негативных расстройств SANS 1 (снижение спонтанности движений, $p = 0,07$), SANS 3 (забота о внешности, $p = 0,01$), SANS 4 (интересы и досуг, $p = 0,02$) и SANS 5 (социальная невнимательность, $p = 0,05$). У них же отмечена более низкая суммарная оценка негативной симптоматики по PANSS ($p = 0,01$), по сравнению с теми, кто был вынужден прибегать к помощи семьи, знакомых и государственных органов.

Эти корреляции указывают на связь уровня социального функционирования и выраженности

Таблица 1. Характеристика социальной адаптации пациентов с параноидной шизофренией
Table 1. Characteristics of social adaptation of patients with paranoid schizophrenia

Параметры/Parameters	Число пациентов/Number of patients n (%)
Наличие семьи в настоящее время/The presence of the family at present	5 (8)
Наличие детей/The presence of children	14 (22)
Наличие учебы или работы/Availability of study or work	22 (34)
Наличие инвалидности/The presence of disability	35 (54)
Теплые отношения в семье/Warm relations in the family	34 (53)
Проявления болезни и терапия субъективно не мешают повседневной жизни пациента/The manifestations of the disease and therapy do not subjectively interfere with the patient's daily life	53 (82)
Наличие социальной связи (связей), общения/The presence of a social connection (connections), communication	35 (54)
Способность к независимому функционированию/Ability to function independently	35 (54)

Таблица 2. Характеристика негативной симптоматики у пациентов с параноидной шизофренией в зависимости от социальной адаптации

Table 2. Characteristics of negative symptoms in patients with paranoid schizophrenia, depending on social adaptation

Показатель/Indicator	Пациенты с низким уровнем социальной адаптации/ Patients with a low level of social adaptation ($M \pm m$)	Пациенты с удовлетворительным уровнем социальной адаптации/ Patients with a satisfactory level of social adaptation ($M \pm m$)	Достоверность различий/The significance of differences (p)
PANSS H1, баллы/points	2,07 ± 0,884	1,83 ± 0,891	*p = 0,233
PANSS H2, баллы/points	1,86 ± 0,789	1,54 ± 0,701	p = 0,094
PANSS H3, баллы/points	2,06 ± 0,827	1,52 ± 0,653	*p = 0,032
PANSS H4, баллы/points	1,88 ± 0,857	1,36 ± 0,638	*p = 0,033
PANSS H5, баллы/points	2,59 ± 0,733	2,54 ± 0,657	p = 0,537
PANSS H6, баллы/points	2,17 ± 0,889	1,6 ± 0,775	*p = 0,010
PANSS H7, баллы/points	2,59 ± 0,733	2,2 ± 0,797	*p = 0,050
PANSS negative сумма, баллы/points	15,24 ± 4,348	12,6 ± 3,759	*p = 0,013
SANS 1 Уплощение и ригидность аффекта, баллы/Flattening and rigidity of affect, points	12,53 ± 5,088	7,24 ± 5,540	*p = 0,005
SANS 2 Нарушение речи, баллы/Speech impairment, points	7,38 ± 3,144	5,89 ± 3,724	p = 0,068
SANS 3 Апото-абулические расстройства, баллы/Avolition scores, points	8,06 ± 2,749	4,68 ± 2,529	*p < 0,001
SANS 4 Ангедония-асоциальность, баллы/Anhedonia-asociality, points	8,18 ± 2,767	4,84 ± 2,897	*p = 0,001
SANS 5 Внимание, баллы/Attention, points	8,06 ± 2,749	4,68 ± 2,529	*p < 0,001

* Различия статистически значимы/Significant differences (p < 0,05).

негативной симптоматики у больных шизофренией. Пациенты с проблемами социального функционирования отличались почти в два раза большей выраженностью негативной симптоматики по PANSS по сравнению с социально адаптированными пациентами (табл. 2).

Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о том, что пациенты с удовлетворительным уровнем социальной адаптации отличались от пациентов с низким уровнем социальной адаптации лучшими показателями слухоречевой памяти (более высокий балл в тесте на звучание слов и числовую последовательность), более высоким уровнем моторных навыков (по результатам двигательного теста с фишками), более высокими показателями скорости обработки информации (тест «Кодирование символов») и лучшей способностью к планированию, проблемно-решающему поведению

и рациональному решению поставленной задачи (тест «Башня Лондона»).

Данные, приведенные в табл. 4, демонстрируют, что наличие побочных эффектов антипсихотической терапии ассоциировано с ограничениями социального функционирования пациентов с шизофренией. Пациенты с низким уровнем социальной адаптации характеризовались большей давностью заболевания и большей выраженностью общих психопатологических синдромов.

Показатель социальной адаптации выше у пациентов, получающих антипсихотики второй генерации (3,9 ± 1,35 балла против 2,71 ± 0,91 балла, p = 0,005). Терапия антипсихотиками второго поколения на амбулаторном этапе лечения способствует повышению показателя социальной адаптации (+1,20 ± 0,354 балла).

Таблица 3. Характеристика когнитивного функционирования пациентов с параноидной шизофренией в зависимости от социальной адаптации**Table 3.** Characteristics of cognitive functioning of patients with paranoid schizophrenia depending on social adaptation

Показатель/Indicator BACS	Пациенты, с низким уровнем социальной адаптации/Patients with a low level of social adaptation ($M \pm m$) in T points	Пациенты с удовлетворительным уровнем социальной адаптации/ Patients with a satisfactory level of social adaptation ($M \pm m$) in T points	Значимость различий/ Significance of differences (p)
Слухоречевая память, баллы/Immediate and delayed verbal memory, points	$40,42 \pm 13,767$	$43,30 \pm 14,092$	$p = 0,32$
Последовательность чисел, баллы/Sequence of numbers, points	$11,41 \pm 3,067$	$13,62 \pm 5,023$	$p = 0,058$
Двигательный тест с фишками, баллы/Motor test with chips, points	$45,24 \pm 18,178$	$56,24 \pm 12,347$	* $p = 0,030$
Речевая беглость, баллы/ Speech fluency, points	$34,42 \pm 12,512$	$36,33 \pm 13,611$	$p = 0,22$
Кодирование символов, баллы/The character encoding, points	$28,06 \pm 16,645$	$37,20 \pm 11,214$	* $p = 0,046$
«БашняЛондона», баллы/»The Tower of London», points	$12,06 \pm 6,456$	$16,40 \pm 4,528$	* $p = 0,024$

* Различия статистически значимы/Significant differences ($p < 0,05$).

Таблица 4. Характеристика пациентов с различной социальной адаптацией**Table 4.** Characteristics of patients with different social adaptations

Показатель/Indicator	Пациенты, с низким уровнем социальной адаптации/ Patients with a low level of social adaptation ($M \pm m$)	Пациенты с удовлетворительным уровнем социальной адаптации/ Patients with a satisfactory level of social adaptation ($M \pm m$) in T points	Достоверность различий/The significance of differences (p)
Возраст, лет/Age, years	$38,71 \pm 11,757$	$29,76 \pm 5,434$	* $p = 0,035$
Давность заболевания, лет/Prescription of the disease, years	$14,12 \pm 12,088$	$5,36 \pm 4,636$	* $p = 0,028$
PANSS 0–1, баллы/points	$1,53 \pm 0,800$	$1,08 \pm 0,277$	* $p = 0,022$
PANSS 0–13, баллы/points	$2,12 \pm 0,993$	$1,40 \pm 0,764$	* $p = 0,011$
PANSS 0–16, баллы/points	$1,47 \pm 0,624$	$1,08 \pm 0,277$	* $p = 0,010$
UKU Дистония, баллы/Dystonia, points	0	$0,24 \pm 0,436$	* $p = 0,031$
UKU Ригидность, баллы/Rigidity, points	0	$0,28 \pm 0,458$	* $p = 0,018$
UKU Акатизия, баллы/Akathisia, points	0	$0,20 \pm 0,408$	$p = 0,052$

* Приведены показатели со значимыми статистическими различиями/Significant differences ($p < 0,05$).

Однако уровень социального функционирования пациентов с шизофренией снижается по мере увеличения длительности заболевания ($-0,039 \pm 0,015$ балла на 1 год заболевания).

Данные, приведенные в табл. 5, демонстрируют отсутствие различий по числу пациентов с разным уровнем социальной адаптации в зависимости от наличия депрессии в структуре шизофрении. Результаты корреляционного анализа подтвердили, что показатель социальной адаптации не связан с уровнем депрессии по шкале Калгари в структуре шизофрении, возрастом начала заболевания, длительностью ремиссии в прошлом и полом пациентов.

В то же время есть положительная связь с уровнем когнитивного функционирования по тестам «Последовательность чисел» ($r = 0,28, p = 0,028$), «Башня Лондона» ($r = 0,41, p = 0,001$) и «Кодирование символов» ($r = 0,29, p = 0,020$). Корреляционный анализ подтвердил наличие обратной зависимости между показателем адаптированности и длительностью

заболевания ($r = -0,44, p < 0,001$), возрастом пациентов ($r = -0,37, p = 0,003$), а также суммарным баллом по PANSS ($r = -0,32, p = 0,011$), баллам по подшкалам SANS «Уплощение и ригидность аффекта» ($r = -0,25, p = 0,043$), «Нарушение речи» ($r = -0,36, p = 0,042$), «Апатаобулические расстройства» ($r = -0,41, p = 0,001$) и «Внимание» ($r = -0,26, p = 0,035$). Показатель адаптированности коррелирует с уровнем общих симптомов ($r = -0,38, p = 0,002$) и негативных симптомов ($r = -0,25, p = 0,045$), но не позитивных симптомов по PANSS ($r = -0,03, p = 0,70$).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Признается, что выраженность нейрокогнитивного дефицита связана с возможностями социализации и функциональным исходом при шизофрении [15–19]. Однако есть мнение, что наличие связи между социальным функционированием больных шизофренией и когнитивными процессами нельзя считать главным

Таблица 5. Депрессивная симптоматика у пациентов с различной социальной адаптацией
Table 5. Depressive symptoms in patients with different social adaptation

Показатель/Indicator Calgary depression shizophrenia scale	Число пациентов/Number of patients	
	Пациенты, с низким уровнем социальной адаптации/Patients with a low level of social adaptation, n (%)	Пациенты с удовлетворительным уровнем социальной адаптации/Patients with a satisfactory level of social adaptation, n (%)
Наличие депрессии по шкале Калгари/Depression presents	2 (3)	6 (9)
Отсутствие депрессии по шкале Калгари/No depression	27 (42)	29 (45)

предиктором нарушений социального функционирования пациентов [20]. Существует гипотеза, что негативные симптомы являются «катализатором» нейропсихиатрических нарушений, влияющих на способность к трудовой деятельности и на социальное функционирование больных в целом [21]. По нашим данным, на уровень социальной адаптации больных параноидной шизофренией оказывают влияние как отдельные когнитивные, так и негативные симптомы. Более низкий уровень социальной адаптации характерен для пациентов с более выраженными апатоабулическими нарушениями, уплощенностью аффекта, ангедонией-асоциальностью и социальной отгороженностью, что подтверждают данные литературы [22].

Результаты исследования демонстрируют у пациентов с низким уровнем социальной адаптации более выраженное снижение таких когнитивных функций, как способность к принятию решений, внимание и моторные навыки, по сравнению с больными, имеющими удовлетворительный уровень социальной адаптации, что подтверждают имеющиеся данные [23]. Способность к концентрации внимания также ассоциирована с уровнем социальной адаптации больных. Снижение уровня социального функционирования пациентов с шизофренией с течением времени согласуется с результатами исследования [24].

Согласно данным литературы, социальные взаимоотношения больных шизофренией чаще носят конфликтный характер. У них ухудшаются взаимоотношения с окружающими, растет неудовлетворенность семейным образом жизни. Более высокая самооценка своего социального функционирования характерна для пациентов с более сохранной функцией активного внимания [25], что соответствует полученным нами данным.

В работе показано, что применение антипсихотиков второй генерации сопряжено с повышением показателя социальной адаптации пациентов. Эти результаты соответствуют представлениям о положительном влиянии антипсихотиков второй генерации на социальное функционирование пациентов с шизофренией, в том числе за счет улучшения социальных когниций [26].

Высказано мнение, что депрессивная симптоматика оказывает негативное влияние на такие сферы социального функционирования, как социально-полезная деятельность, отношения с окружающими и самообслуживание [27]. Однако, по данным настоящего

исследования, наличие депрессии в структуре шизофрении значимо не сказывается на социальной адаптации больных.

Возраст начала заболевания, длительность ремиссии в прошлом и пол не влияют на социальное функционирование пациентов, что согласуется с неоднозначностью связи различий по полу с социальным функционированием и не подтверждает связь возраста и длительности ремиссии с уровнем социального функционирования [28].

Таким образом, интегративный показатель социальной адаптации пациентов с шизофренией ассоциирован с когнитивными и негативными симптомами, особенностями антипсихотической терапии и длительностью заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Dzwota E, Stepulak MZ, Włoszczak-Szubzda A, Olajossy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *Ann Agric Environ Med.* 2018;25(1):50–55. doi: 10.5604/12321966.1233566 Epub 2017 Jan 11. PMID: 29575877
2. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2014;(29):449–455. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.01.007
3. Hunter R, Barry S. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *Eur Psychiatry.* 2012;27(6):432–436. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.02.015 Epub 2011 May 23. PMID: 21602034
4. Shamsi S, Lau A, Lencz T, Burdick KE, De Rosse P, Brenner R, Lindenmayer J-P, Malhotra AK. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;126 (1–3):257–264. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.007 Epub 2010 Sep 15.
5. Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ, Gretchen-Doorly D, Ered A, Villa KF, Hellemann GS, Nuechterlein KH. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr Res.* 2015;161(2–3):407–413. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.043 Epub 2014 Dec 8. PMID: 25499044; PMCID: PMC4308531

6. Thomas EC, Snethen G, McCormick B, Salzer MS. An exploration of linear and curvilinear relationships between community participation and neurocognition among those with serious mental illnesses. *Psychiatr Rehabil J.* 2019;42(4):358–365. doi: 10.1037/prj0000364 Epub 2019 Apr 4. PMID: 30945919; PMCID: PMC6776709
7. Ventura J, Hellemann GS, Thamés AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009;113(2–3):189–199. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.035 Epub 2009 Jul 22. PMID: 19628375; PMCID: PMC2825750
8. Llerena K, Reddy LF, Kern RS. The role of experiential and expressive negative symptoms on job obtainment and work outcome in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;192:148–153. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.001 Epub 2017 Jun 7. PMID: 28599750
9. Мосолов СН. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001:238.
Mosolov SN. Scales of psychometric assessment of symptoms of schizophrenia and the concept of positive and negative disorders. M.: New color, 2001:238. (In Russ.).
10. Mass R, Schoemig T, Hitschfeld K, Wall E, Haasen C. Psychopathological syndromes of schizophrenia: evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale. *Schizophr Bull.* 2000;26(1):167–177. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033437 PMID: 10755679
11. van Erp TG, Preda A, Nguyen D, Faziola L, Turner J, Bustillo J, Belger A, Lim KO, McEwen S, Voyvodic J, Mathalon DH, Ford J, Potkin SG, Fbirn. Converting positive and negative symptom scores between PANSS and SAPS/SANS. *Schizophr Res.* 2014;152(1):289–294. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.013 Epub 2013 Dec 11. PMID: 24332632; PMCID: PMC3966195
12. Саркисян ГР, Гурович ИЯ, Киф РС. Нормативные данные для Российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010;3:13–19.
Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Keef RS. Normative data for the Russian population and standardization of the "Brief Assessment of Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia" (BACS). *Social and Clinical Psychiatry.* 2010;3:13–19. (In Russ.).
13. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1992;6(3):201–208. doi: 10.1016/0920-9964 (92)90003-n PMID: 1571313
14. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P. Udvald for Kliniske Undersogelser Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1987;76(308):115.
15. Addington J, Saeedi H, Addington D. Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr Res.* 2006;85 (1–3):142–150. doi: 10.1016/j.schres.2006.03.028 Epub 2006 May 5. PMID: 16678388
16. Brekke J, Kay DD, Lee KS, Green MF. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;80(2–3):213–225. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.008 Epub 2005 Aug 30. PMID: 16137859
17. Sergi MJ, Rassovsky Y, Nuechterlein KH, Green MF. Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):448–454. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.448 PMID: 16513866
18. Vauth R, Rüsch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 2004;128(2):155–165. doi: 10.1016/j.psychres.2004.05.018 PMID: 15488958
19. Littrell K, Jones-Vaughn JE, MacFarlane JE. Adherence and mental-health: what every case manager, should know in caring for clients with schizophrenia. *Care Management.* 2005;11(2):32–38.
20. Антохин ЕЮ, Ерзин АИ, Епанчинцева ГА, Крюков ЕМ. Роль когнитивных нарушений в формировании особенностей проактивности и социального функционирования у больных шизофренией. *Неврологический вестник.* 2017;49(2):5–12.
Antokhin EY, Erzin AI, Epanchintseva GA, Kryukov EM. The role of cognitive impairment in the formation of the features of proactivity and social functioning in patients with schizophrenia. *Neurological Bulletin.* 2017;49(2):5–12. (In Russ.).
21. Maxwell SE, Cole DA. Bias in cross-sectional analyses of longitudinal mediation. *Psychol Methods.* 2007;12(1):23–44. doi: 10.1037/1082-989X.12.1.23 PMID: 17402810
22. Петрова НН. К вопросу о гетерогенности негативной симптоматики при шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2020;30(1):81–87.
Petrova NN. To the question of heterogeneity of negative symptoms in schizophrenia. *Social and clinical psychiatry.* 2020;30(1):81–87. (In Russ.).
23. Петрова НН, Гвоздецкий АН, Дорофеикова МВ, Ашенбреннер ЮВ. Когнитивные расстройства как транснозологический и междисциплинарный феномен. *Status praesens психиатрии. Междисциплинарный консилиум.* [Электронное издание]: сборник материалов, 2019.
Petrova NN, Gvozdetsky AN, Dorofeikova MV, Ashenbrenner SV. Cognitive disorders as a transnosological and interdisciplinary phenomenon. *Status praesens of psychiatry. Interdisciplinary consultation.* [Electronic edition]: collection of materials, 2019. (In Russ.).
24. Luther L, Suor JH, Rosen C, Jobe TH, Faull RN, Harrow M. Clarifying the direction of impact of

- negative symptoms and neurocognition on prospective work functioning in psychosis: A 20-year longitudinal study. *Schizophr Res.* 2020;220:232–239. doi: 10.1016/j.schres.2020.03.012 Epub 2020 Mar 20. PMID: 32201031
25. Лебедева ГГ. Структура и динамика когнитивного дефицита у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. СПб., 2016:13–14.
Lebedeva GG. Structure and dynamics of cognitive deficits in patients with disorders of the schizophrenic spectrum. St. Petersburg, 2016:13–14.
26. Петрова НН, Цыренова КА. Комплаенс и когнитивное функционирование пациентов с первым эпизодом шизофрении. *Российский психиатрический журнал.* 2019;(4):36–41. doi: 10.24411/1560-957X-2019-11934 eLIBRARY ID: 41107730
Petrova NN, Tsyrenova KA. Compliance and cognitive functioning of patients with the first episode of schizophrenia. *Russian psychiatric journal.* 2019;(4):36–41. (In Russ.). doi: 10.24411/1560-957X-2019-11934 eLIBRARY ID: 41107730
27. Живаго КС. Особенности социального функционирования больных параноидной шизофренией с симптомами депрессии и их медико-социальная реабилитация. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* 2016;(4):472–479.
Zhivago KS. Features of the social functioning of patients with paranoid schizophrenia with symptoms of depression and their medical and social rehabilitation. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology.* 2016;(4):472–479. (In Russ.).
28. Софронов АГ, Пашковский ВЭ, Добровольская АЕ, Гетманенко ЯА, Гвоздецкий АН, Колчев СА. Является ли пол модератором социального функционирования у больных параноидной шизофренией? *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2019;(4-2):87–93. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-87-93
Sofronov AG, Pashkovsky VE, Dobrovolskaya AE, Getmanenko YA, Gvozdetsky AN, Kolchev SA. Is sex a moderator of social functioning in patients with paranoid schizophrenia? *Review of psychiatry and medical psychology named after VM Bekhterev.* 2019;(4-2):87–93. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-87-93

33

Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Сведения об авторах

Наталья Николаевна Петрова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>
petrova_nn@mail.ru

Кристина Александровна Цыренова, аспирант, кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0396-1467>
kristina.ryuzina@mail.ru

Information about the authors

Natalia N. Petrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Addiction, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>
petrova_nn@mail.ru

Kristina A. Tsyrenova, Postgraduate Student, Department of Psychiatry and Addiction, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0396-1467>
kristina.ryuzina@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 29.01.2021
Received 29.01.2021

Дата рецензии 10.08.2021
Revised 10.08.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021

© O.K. Savushkina и соавт., 2021

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 577.151; 612.11; 616.895.4; 616.892.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста

О.К. Савушкина, Е.Б. Терешкина, Т.А. Прохорова, И.С. Бокша, Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова, Е.А. Воробьева, Г.Ш. Бурбаева

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Константиновна Савушкина, osavushkina1@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы (ГДГ) при депрессии пожилого возраста по сравнению с контрольной группой и выявление возможных корреляций с клиническими данными. **Пациенты и методы:** обследованы 42 пациента пожилого возраста (60–86 лет) с депрессивными эпизодами разных нозологических категорий по МКБ-10: однократным депрессивным эпизодом (F32.0, F32.1), в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР — F33.0, F33.1) и при биполярном аффективном расстройстве (БАР — F31.3). Определение активности ГДГ и оценка тяжести симптомов депрессии с использованием шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAMD-17) и шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS) проводились до начала курса 28-дневной антидепрессивной терапии (0-й день) и на 28-й день курса терапии. **Результаты:** при сравнении с контрольной группой у пациентов с депрессией обнаружено достоверное снижение активности ГДГ ($p < 0,0008$). При этом до лечения в подгруппах как РДР, так и БАР активность ГДГ была достоверно снижена по сравнению с контролем ($p < 0,002$ и $p < 0,004$), а после лечения пониженная активность ГДГ наблюдалась только у больных БАР ($p < 0,002$). При сравнении с контрольной группой у пациентов-мужчин выявлено достоверное снижение активности ГДГ как до, так и после лечения ($p < 0,017$ и $p < 0,027$), а у женщин — только до лечения ($p < 0,014$). **Заключение:** пониженная активность тромбоцитарной ГДГ при депрессиях позднего возраста может свидетельствовать о нарушении глутаматного метаболизма. Выявлены различия по полу в нормализации уровня активности ГДГ на фоне проводимой терапии: у мужчин уровень активности ГДГ за курс лечения не восстановился до контрольных значений. Повышение уровня ГДГ за 28-дневный курс терапии происходило только у больных РДР, но не у пациентов с БАР.

Ключевые слова: глутаматдегидрогеназа, тромбоциты, депрессивные расстройства, поздний возраст

Для цитирования: Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокша И.С., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Корнилов В.В., Шипилова Е.С., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста. *Психиатрия*. 2021;19(4):34–41. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

RESEARCH

УДК 577.151; 612.11; 616.895.4; 616.892.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

Evaluation of Platelet Glutamate Dehydrogenase Activity in Late-Life Depressions

O.K. Savushkina, E.B. Tereshkina, T.A. Prokhorova, I.S. Boksha, T.P. Safarova, O.B. Yakovleva, V.V. Kornilov, E.S. Shipilova, E.A. Vorobyeva, G.Sh. Burbaea

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga K. Savushkina, osavushkina1@yandex.ru

Summary

The aim of the study is to evaluate the activity of platelet glutamate dehydrogenase (GDH) in late-life depression compared to the healthy control group and to reveal possible correlations with clinical data. **Patients and methods:** 42 elderly patients (60–86 years old) with depressive episodes of different nosological categories according to ICD-10 were examined: a single depressive episode (F32.0, F32.1), a depressive episode in recurrent depressive disorder (RDD — F33.0, F33.1) and a depressive episode in bipolar affective disorder (BD — F31.3). The activity of GDH and the severity of depression (using the Hamilton depressive scale, HAMD-17, and the Hamilton scale for assessing anxiety, HARS) were evaluated twice: before the starting the course of antidepressant therapy (day 0) and on the 28th day of the treatment course. **Results:** patients showed a significant decrease in the activity of GDH compared to the control group ($p < 0.0008$). Before the treatment, GDH activity was significantly reduced compared to the control in both RDD and BD ($p < 0.002$ and $p < 0.004$), whereas after the treatment, the decreased GDH activity was observed only in patients with BD ($p < 0.002$). When compared with the control group, male patients showed a significant

decrease in GDH activity both before and after the treatment course ($p < 0.017$ and $p < 0.027$), whereas women patients showed the decrease only before the treatment ($p < 0.014$). **Conclusion:** the decreased platelet GDH activity in elderly depressions may indicate an impairment of glutamate metabolism. Gender differences were revealed in the reversal of GDH activity level after the therapy: in men, the level of GDH activity did not recover to control values after the treatment course. An elevation in the level of GDH to control values over a 28-day course of therapy occurred only in patients with RDD, but not in patients with BD.

Keywords: glutamate dehydrogenase, platelets, depressive disorders, late age

For citation: Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Boksha I.S., Safarova T.P., Yakovleva O.B., Kornilov V.V., Shipilova E.S., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Evaluation of Platelet Glutamate Dehydrogenase Activity in Late-Life Depressions. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2021;19(4):34–41. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессии позднего возраста признаются одной из основных проблем гериатрической психиатрии из-за их высокой распространенности, трудностей терапии, обусловленных специфическими факторами старения, и необходимости высоких затрат общества на ведение таких больных. Гетерогенность депрессий в старости связана не только с наличием рано и поздно манифестирующих форм депрессивных расстройств, но и с патопластическим влиянием возрастных изменений, церебральных и хронических соматических заболеваний, а также множеством генетических, метаболических, эндокринных и нейробиологических факторов.

Появление новых типов антидепрессантов хотя и повысило безопасность терапии поздних депрессий, но не решило проблем, связанных с недостаточной эффективностью терапии, задержкой терапевтического ответа, низким качеством выхода из депрессии с повышенным риском рецидивирования.

Современные нейробиологические исследования показали, что в основе депрессии лежит не только снижение уровняmonoаминов, но и дисфункция глутаматергической системы [1]. Нарушение функционирования глутаматергической системы вносит вклад в патогенез депрессии и, следовательно, может быть целью терапевтического воздействия антидепрессантов. Действительно, глутаматергическая гипотеза депрессии служит современной концепцией для разработки быстродействующих антидепрессантов [2–4].

Одним из ключевых ферментов метаболизма нейромедиатора глутамата в мозге является глутаматдегидрогеназа (ГДГ), катализирующая обратимую реакцию превращения глутамата в α -кетоглутарат [5].

Предыдущие исследования [6], в том числе и наши [7], показали наличие этого фермента в тромбоцитах периферической крови. Обнаружено также, что изменения активности и концентрации ГДГ, зарегистрированные в тромбоцитах при эндогенных психозах, могут в определенной мере быть связанными с патопсихологическими показателями состояния больных и эффективностью фармакотерапии [8, 9]. Однако при депрессивных состояниях определение активности тромбокарной ГДГ ранее не производилось.

Целью настоящей работы является оценка активности ГДГ в тромбоцитах при депрессии пожилого возраста по сравнению с контрольной группой здоровых лиц и поиск возможных корреляций с клиническими данными.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1975/2000 г.), и одобрено Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 8 от 26.02.2019). Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-биохимическое исследование проведено в период с января 2018 г. по январь 2021 г. на клинической базе отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. С.И. Гаврилова) и в лаборатории нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. Г.Ш. Бурбаева).

Критерием включения в исследование было наличие у больных в возрасте 60 лет и старше депрессивного эпизода (ДЭ) легкой или умеренной выраженности. По классификации МКБ-10 депрессии отнесены к разным нозологическим категориям: однократный депрессивный эпизод (ДЭ, F32.0, F32.1), депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР, F33.0, F33.1) или биполярное аффективное расстройство (БАР, F31.3).

Критерии исключения: наличие иных психических заболеваний, первичных деменций разной этиологии, последствий травм головного мозга, наркотической зависимости, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, а также аллергических реакций в анамнезе или выраженной множественной гиперчувствительности к медицинским препаратам.

Исследование проводилось с использованием клинического, психометрического, биохимического и статистического методов исследования.

Психометрическая оценка состояния больных проводилась до начала курса терапии (0-й день) и на 28-й день лечения с использованием шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAMD-17) и шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Эффективность терапии определялась по изменению суммарных оценок по HAMD-17 и HARS до и после окончания курса терапии. Для оценки когнитивной деятельности больных применялся краткий тест оценки когнитивного статуса (MMSE).

В исследовании приняли участие 42 пациента в возрасте от 60 до 86 лет (33 женщины и девять мужчин, доля мужчин 21%) с большим ДЭ. Медиана возраста и квартили M [Q25; Q75] составили 66 лет [63; 71 год]. Нозологически у трех больных (7%) был диагностирован

Таблица 1. Клинические данные обследованных групп
Table 1. Clinical data of the examined groups

Исследуемые показатели/Research parameters	Пациенты с депрессией, до лечения/Patients with depression, before treatment (n = 42)	Пациенты с депрессией, после лечения/Patients with depression, after treatment (n = 36)
Тяжесть депрессии (сумма баллов HAMD-17)/Depression severity (HAMD-17 total score)	23 [21, 24]	8 [6, 10]
Выраженность тревоги (сумма баллов HARS)/Anxiety (HARS total score)	23 [19, 25]	7 [6, 9]
Уровень когнитивной деятельности (MMSE)/Cognitive functions (MMSE score)	27 [26; 29]	нет данных/nd

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

однократный ДЭ, у 28 больных (67%) — ДЭ в рамках РДР, у 11 больных (26%) — ДЭ в рамках БАР.

Возраст манифестации заболевания у больных составлял от 17 до 81 года с медианным значением M = 40,5 года [30,0; 55,0 лет]. Преобладали случаи с длительным течением заболевания (M = 23 года [7; 40 лет]).

На основании суммарной оценки HAMD-17 у большинства больных отмечались депрессии средней степени тяжести с M = 23 балла [21; 24 балла]. У 30 человек наблюдались депрессии средней и тяжелой степени, у 12 человек — легкие депрессии (суммарная оценка HAMD-17 от 16 до 21 балла).

У большинства больных (34 человека, 81%) длительность депрессии до начала включения в исследование не превышала 6 мес. с M = 3 мес. [2; 5], однако у 8 (19%) больных отмечались затяжные (\geq 6 мес.) депрессии.

Уровень когнитивной деятельности больных не выходил за рамки возрастной нормы и составлял по суммарной оценке MMSE до начала исследования M = 27 баллов [26; 29]. Все обследуемые больные имели поликоморбидную соматическую отягощенность сопутствующими заболеваниями с M = 4 заболевания [3; 5].

Клинические характеристики обследованных групп пациентов представлены в табл. 1.

Активная 28-дневная терапия больных проводилась антидепрессантами новых поколений групп СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — венлафаксин, дулоксетин) и ИОЗСАС (ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина — тразодон). Дозы препаратов были стандартными для данной возрастной группы.

Заборы крови для определения уровня активности ГДГ у больных проводились дважды — до начала курса фармакотерапии и на 28-й день лечения. Шесть пациентов отказались от повторного взятия крови на анализ.

Контрольную группу составили 29 человек (19 женщин и 10 мужчин, доля мужчин 34,5%) в возрасте от 52 до 81 года с M = 58 лет [54; 62 года] без психической патологии. В группе контроля ферментативную активность ГДГ определяли однократно.

Выделение тромбоцитов, определение активности ГДГ

Кровь из локтевой вены обследуемых собирали в вакутейнеры с цитратом натрия и обрабатывали в течение не более чем 2 ч после забора крови. Из образцов крови выделяли тромбоциты, к суспензии добавляли 50% объема глицерина и хранили при температуре -20 °C; перед определением активности ГДГ готовили экстракт тромбоцитов, как описано ранее [10].

Активность ГДГ определяли спектрофотометрическим кинетическим методом с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad) по скорости снижения поглощения НАД \times Н при 340 нм по методу [11] с модификациями, как описано ранее [8]. Концентрация белка определялась методом Лоури с использованием набора реагентов Bio-Rad DC Protein Assay (США) и бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, США) в качестве белкового стандарта. После определения концентрации белка рассчитывали удельную активность ГДГ (ЕД/мг).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Проверка гипотезы о нормальном распределении данных активности ГДГ в обследованных группах проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий, изменений параметров и связей между ними применялись U-тест Манна–Уитни, вычисление коэффициентов ранговых корреляций Спирмена (R). Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как в группе здорового контроля, так и в группе пациентов данные активности ГДГ не подчинялись закону нормального распределения, что подтверждено проверкой на нормальность распределения тестом Шапиро–Уилка ($p < 0,01$), поэтому были использованы непараметрические методы исследования.

Хотя контрольная группа и группа больных депрессией различались по возрасту, при определении ранговых коэффициентов корреляции Спирмена не было выявлено достоверной корреляции активности тромбоцитарной ГДГ с возрастом ни в контрольной

Таблица 2. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы в контрольной группе здоровых и при депрессии до и после курса терапии

Table 2. Platelet glutamate dehydrogenase activity in the control group and in patients with depression before and after the treatment course

Исследуемый показатель/Research parameter	Контрольная группа/Control group		Пациенты с депрессией/Patients with depression	
	n = 29	до лечения/before treatment (n = 42)	после лечения/after treatment (n = 36)	
Активность ГДГ, ЕД/мг/Activity GDH, U/mg	6,79 [5,76, 7,69]	5,32 [3,71, 6,73]*	5,70 [4,05, 6,83]*	

Примечание. Данные представлены как медиана и квартили, M [Q25; Q75]; *достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов, $p < 0,001$ /Data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75]; *significant changes between the control group and the patient group, $p < 0.001$.

группе ($R = 0,07$, $p = 0,73$), ни в группе больных ($R = 0,08$, $p = 0,63$), что делает возможным сравнение этих групп.

Сравнение активности ГДГ выявило достоверные межгрупповые различия контрольной группы и пациентов до и после курса терапии (U-тест Манна–Уитни, $p < 0,0008$ и $p < 0,007$ соответственно) (табл. 2).

При сравнении активности тромбоцитарной ГДГ у мужчин и женщин внутри контрольной группы и внутри группы пациентов в целом достоверных различий активности между полами не выявлено ($p > 0,1$).

Однако если активность ГДГ у женщин до лечения была достоверно ниже контрольных значений ($p = 0,014$), то по окончании терапии она перестала

отличаться от контроля ($p = 0,085$). У мужчин выявлено достоверное снижение активности ГДГ как до, так и после лечения ($p = 0,017$ и $p = 0,027$ соответственно) по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Активность ГДГ была проанализирована у пациентов с депрессиями разной нозологической принадлежности (подгруппы БАР, РДР, ДЭ).

Анализ активности ГДГ до лечения U-тестом Манна–Уитни показал достоверное снижение активности ГДГ по сравнению с контрольной группой как в общей группе больных, так и у пациентов с РДР и БАР ($p < 0,002$ и $p < 0,004$). После лечения сниженная активность ГДГ наблюдалась только у больных БАР

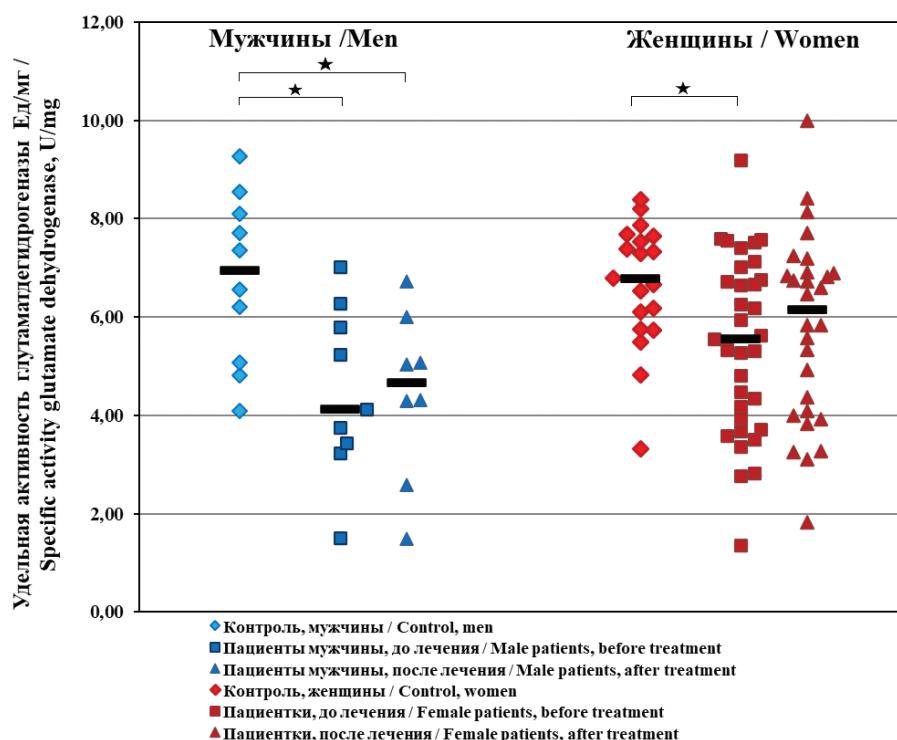


Рис. 1. Активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ) у мужчин и женщин в группе контроля (ромбы), в группе пациентов до начала курса терапии (квадраты) и после курса терапии (треугольники); горизонтальные черные линии медианы для групп. По оси ординат — удельная активность ГДГ (ЕД/мг). *Достоверные изменения между контрольной группой и группой пациентов, $p < 0,05$

Fig. 1. Glutamate dehydrogenase (GDH) activity in men and women in the control group (rhombuses), in the group of patients before the treatment course (squares), after the treatment course (triangles); horizontal black lines — medians for the groups. On the ordinate axis — the specific activity of GDH (U/mg). * Significant differences between the control group and the patient group, $p < 0.05$

($p < 0,002$), а у пациентов с РДР активность приближалась к значениям в контрольной группе (рис. 2). Из-за малочисленности подгруппы больные с однократным ДЭ были исключены из этого анализа, и значения активности ГДГ для них не показаны на рис. 2.

Подгруппы пациентов с диагнозами БАР и РДР были сбалансированы по соотношению представителей полов: среди пациентов с БАР 18% мужчин, с РДР — 21% мужчин. Сравнение активности ГДГ у мужчин и женщин внутри подгруппы РДР, как и БАР, достоверных различий не выявило. Сравнение активности ГДГ у женщин из подгрупп РДР, БАР и ДЭ методом Краскела–Уоллиса достоверных различий не показало.

Сравнение активности между мужчинами с диагнозами БАР, РДР, ДЭ не проводилось из-за малочисленности мужчин во всех подгруппах.

В результате терапии у пациентов в целом отмечено достоверное снижение суммы баллов по HAMD-17 и по HARS (тест Вилкоксона, $p < 0,01$), но достоверных корреляций базового уровня активности ГДГ с общими клиническими оценками состояния пациентов как до, так и после проведенной терапии выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на накопленные данные, патогенез депрессии во многом еще остается неясным. В литературе описана связь метаболических изменений со

сторонами глутаматной системы в мозге с психологическими и поведенческими изменениями — как у пациентов с депрессией, так и при моделировании на лабораторных животных — поведения, напоминающего депрессию. Так, в случае нокаута гена, кодирующего субъединицу GluD1-KO ионотропного глутаматного рецептора δ -типа, у животных наблюдается депрессивноподобное поведение [12]. Кроме того, широко известны антидепрессивные эффекты кетамина, антагониста глутаматных рецепторов NMDA типа. Также обнаружены нарушения скорости захвата глутамата тромбоцитами [13] и изменения концентрации глутамата в сыворотке крови при биполярном расстройстве [14]. Все эти данные указывают на участие глутаматной системы в патогенезе депрессии.

В нашей работе обнаружено, что у пожилых больных с депрессией до и после лечения антидепрессантами при сравнении с лицами контрольной группы наблюдается достоверно сниженная активность тромбоцитарной ГДГ. Этот факт подтверждает нарушение глутаматного метаболизма при депрессиях. Отметим, что снижение активности тромбоцитарной ГДГ было выявлено и при шизофрении при сравнении с контролем [8], что свидетельствует об общих чертах патогенеза этих заболеваний.

Эффективность терапии антидепрессантами групп СИОЗС, ИОЗСАС и СИОЗСН депрессивных больных позднего возраста в настоящей работе оказалась высокой. Поиск связей эффективности терапии с активностью

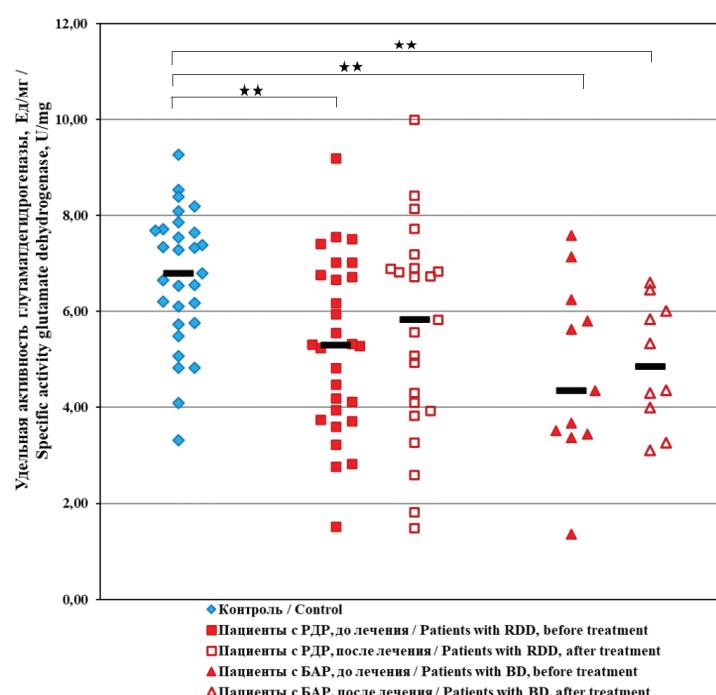


Рис. 2. Активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в группе контроля (ромбы) и в подгруппах пациентов с РДР (квадраты) и БАР (треугольники); горизонтальные черные линии — медианы для групп. По оси ординат — удельная активность ГДГ (ЕД/мг). **Достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов, $p < 0,01$

Fig. 2. Glutamate dehydrogenase (GDH) activity in the control group (rhombuses) and in subgroups of patients with RDD (squares) and BD (triangles); the horizontal black lines are the medians for the groups. On the ordinate axis — specific activity of GDH (U/mg). **Significant differences between the control group and the patient group, $p < 0.01$

ГДГ достоверных корреляций не выявил. В то же время обнаружено, что проведенный 28-дневный курс антидепрессивной терапии оказывал различное влияние на активность тромбоцитарной ГДГ в разных подгруппах больных. Так, до лечения у женщин и мужчин выявлялась сниженная по отношению к контролю активность ГДГ. После лечения активность ГДГ у женщин переставала отличаться от контрольных значений, в то время как у мужчин сохранялись достоверные различия с контролем в активности ГДГ и после лечения. То есть установлены гендерные различия в изменениях уровня ГДГ на фоне проводимой терапии антидепрессантами с более длительным сохранением дисфункции этого фермента у мужчин. Полученные результаты согласуются с данными литературы о половом диморфизме как метаболизма глутамата, так и течения депрессии [15, 16].

В нашей работе показано, что до лечения сниженная активность тромбоцитарной ГДГ наблюдалась у депрессивных больных как с БАР, так и с РДР. Из-за малого количества мужчин в подгруппах с БАР, РДР и ДЭ их статистическое сравнение друг с другом было невозможно, поэтому в дальнейшем представляет интерес изучение расширенных подгрупп пациентов — как мужчин, так и женщин — с депрессиями с разными нозологиями.

После лечения повышение активности ГДГ до диапазона контрольных значений отмечалось только в подгруппе больных РДР, в то время как у пациентов с БАР она оставалась сниженной. Это наблюдение может свидетельствовать о различных механизмах контроля активности тромбоцитарной ГДГ в разных подгруппах пациентов с депрессией и требует дальнейшего изучения.

Хорошо известно, что коморбидные соматические заболевания являются одним из важнейших факторов, влияющих на этиологию, патогенез и течение депрессий позднего возраста. В нашем исследовании практически все депрессивные пациенты имели поликоморбидную соматическую отягощенность соматическими заболеваниями с $M = 4$ заболевания [3; 5]. В связи с этим резонно было бы предположить вероятность влияния на активность тромбоцитарной ГДГ не только депрессивного расстройства, но и множественной соматической патологии. Проведенный нами анализ не выявил статистически значимых взаимосвязей между активностью тромбоцитарной ГДГ и количеством сопутствующих соматических заболеваний или наличием их декомпенсации в текущей депрессии. Возможно, это связано с небольшим размером выборки депрессивных больных (42 человека), а также с трудностями подбора группы сравнения с сопоставимой соматической отягощенностью в рамках пилотного исследования. Тем не менее возможность потенциального влияния поликоморбидной соматической патологии на активность тромбоцитарной ГДГ у пожилых депрессивных больных остается открытым и требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдаемый факт снижения активности тромбоцитарной ГДГ при депрессиях позднего возраста подтверждает имеющиеся в литературе данные о нарушении глутаматного метаболизма при депрессии. Активная 4-недельная терапия антидепрессантами групп СИОЗС, ИОЗСАС и СИОЗСН эффективно редуцировала депрессивную симптоматику, но связи активности ГДГ с эффективностью терапии больных не выявлено. При этом отмечено, что уровень активности ГДГ после курса терапии у мужчин, в отличие от женщин, не повысился до контрольных значений.

Обнаружено, что в подгруппе пациентов с РДР активность ГДГ после курса терапии изменилась и достигла уровня контрольных значений, тогда как в подгруппе пациентов с БАР этого не произошло. Эти данные могут быть признаком сохраняющейся нестабильности терапевтической ремиссии при депрессивной фазе БАР, требующей дополнительной терапии, в том числе направленной на глутаматную систему.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
2. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
3. Witkin JM, Knutson DE, Rodriguez GJ, Shi S. Rapid-Acting Antidepressants. *Curr Pharm Des*. 2018;24(22):2556–2563. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
4. Мосолов СН, Федорова ЕЮ. Новый взгляд на патогенез депрессии: возможно ли появление быстродействующих антидепрессантов? *Современная терапия психических расстройств*. 2020;3:2–10. <https://doi.org/10.21265/PSYRH.2020.79.58.001>
Мосолов СН, Федорова ЕЮ. A Fresh Approach to the Pathogenesis of Depression: Is the Appearance of Rapid Acting Antidepressants Possible? *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2020;3:2–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYRH.2020.79.58.001>
5. Smith HQ, Li C, Stanley CA, Smith TJ. Glutamate dehydrogenase, a complex enzyme at a crucial metabolic branch point. *Neurochem Res*. 2019;44(1):117–132. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2428-0>
6. Vasta V, Meacci E, Farnararo M, Bruni P. Glutamine transport and enzymatic activities involved in glutaminolysis in human platelets. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1243(1):43–48. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(94\)00118-h](https://doi.org/10.1016/0304-4165(94)00118-h)

7. Burbaeva GSh, Boksha IS, Tereshkina EB, Savushkina OK, Turishcheva MS, Starodubtseva LI, Brusov OS, Morozova MA. Effect of olanzapine treatment on platelet glutamine synthetase-like protein and glutamate dehydrogenase immunoreactivity in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7(2):75–81. <https://doi.org/10.1080/15622970510029957>
8. Прохорова ТА, Бокша ИС, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Воробьева ЕА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2016;116(3):44–48. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48>
9. Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. Glutamate dehydrogenase activity in platelets of patients with endogenous psychosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(3):44–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48>
10. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Burmanskii DS, Vorobyeva EA, Morozova MA, Burbaeva GS. Platelet glutamate dehydrogenase activity and efficacy of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *J Med Biochem.* 2020;39(1):54–59. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0018>
11. Fisher HF. L-Glutamate dehydrogenase from bovine liver. *Methods Enzymol.* 1985;113:16–27. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(85\)13006-5](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(85)13006-5)
12. Nakamoto C, Kawamura M, Nakatsukasa E, Natsume R, Takao K, Watanabe M, Abe M, Takeuchi T, Sakimura K. GluD1 knockout mice with a pure C57BL/6N background show impaired fear memory, social interaction, and enhanced depressive-like behavior. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229288>
13. do Nascimento CA, Nogueira CW, Borges VC, Rocha JB. Changes in [(3)H]-glutamate uptake into platelets from patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 2006;141(3):343–377. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.023>
14. Серёгин АА, Смирнова ЛП, Дмитриева ЕМ, Васильева СН, Семке АВ, Иванова СА. Глутамат в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством. *Психиатрия.* 2020;18(3):22–31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>
15. Seregin AA, Smirnova LP, Dmitrieva EM, Vasil'eva SN, Semke AV, Ivanova SA. Glutamate level's in blood serum of patients with schizoprenic spectrum and bipolar affective disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatridya).* 2020;18(3):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>
16. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron.* 2019;102(1):75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
17. Seney ML, Huo Z, Cahill K, French L, Puralewski R, Zhang J, Logan RW, Tseng G, Lewis DA, Sibille E. Opposite molecular signatures of depression in men and women. *Biol Psychiatry.* 2018;84(1):18–27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.017>

Сведения об авторах

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>
 osavushkina1@yandex.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>
 tereshkina.el@yandex.ru

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>
 gnidra@mail.ru

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>
 boksha_irina@mail.ru

Татьяна Петровна Сафарова, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>
saftatiana@mail.ru
Ольга Борисовна Яковлева, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>
yakob2003@mail.ru
Владимир Владимирович Корнилов, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3562-8976>
kornilov-74@mail.ru
Елена Сергеевна Шипилова, научный сотрудник, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>
elenium-r@mail.ru
Елена Анатольевна Воробьева, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5766-0910>
vaa-vea-@yandex.ru
Гульнур Шингожиевна Бурбаева, профессор, доктор биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7744-533X>
gburb@mail.ru

Information about the authors

Olga K. Savushkina, Cand. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>
osavushkina1@yandex.ru
Elena B. Tereshkina, Cand. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>
tereshkina.el@yandex.ru
Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>
gnidra@mail.ru
Irina S. Boksha, Dr. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>
boksha_irina@mail.ru
Tatiana P. Safarova, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3509-1622>
saftatiana@mail.ru
Olga B. Yakovleva, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>
yakob2003@mail.ru
Vladimir V. Kornilov, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3562-8976>
kornilov-74@mail.ru
Elena S. Shipilova, Researcher, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>
elenium-r@mail.ru;
Elena A. Vorobyeva, Cand. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5766-0910>
vaa-vea-@yandex.ru
Gulnur Sh. Burbaeva, Professor, Dr. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7744-533X>
gburb@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 13.04.2021
Received 13.04.2021

Дата рецензии 19.05.2021
Revised 19.05.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021

© Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рошина, Е.В. Пономарева,
С.И. Гаврилова, 2021

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.892;615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии

Наталья Д. Селезнева, Ирина Ф. Рошина, Елена В. Пономарева, Светлана И. Гаврилова

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Дмитриевна Селезнева, nselezneva@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: изучение ближайших и отдаленных (посттерапевтических) эффектов курсовой трехмесячной терапии препаратом цитиколин у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Включенные в исследование родственники обнаруживали признаки минимальной когнитивной дисфункции (МКД) или синдрома мягкого когнитивного снижения (МКС; в английской транскрипции MCI — Mild Cognitive Impairment, по МКБ-10 рубрика F06.7). **Участники исследования:** в исследовании приняли участие 90 родственников 1-й степени родства пациентов с установленным диагнозом БА: 24 человека с синдромом МКС и 66 человек с МКД. **Дизайн исследования:** открытое сравнительное мультидисциплинарное изучение полугодовой динамики когнитивного функционирования двух групп родственников, получавших трехмесячные курсы терапии цитиколином. Исходные показатели когнитивного функционирования родственников с синдромом МКС и МКД сравнили с показателями к моменту окончания трехмесячной курсовой терапии цитиколином в суточной дозе 1000 мг и спустя 3 мес. после окончания курса лечения. **Методы:** клинико-психопатологический, нейропсихологический, психометрический, генетический, статистический. **Результаты:** значимое позитивное влияние курсовой терапии цитиколином на когнитивную недостаточность родственников 1-й степени родства больных БА установлено как у лиц с минимальной когнитивной дисфункцией, так и с более выраженным когнитивными расстройствами, соответствующими критериям диагностики синдрома МКС. Значимо большая величина как ближайшего, так и отдаленного терапевтического эффекта цитиколина при МКД по сравнению с синдромом МКС зарегистрировалась по психометрическим и нейропсихологическим показателям, характеризующим произвольное заучивание вербальных и зрительных стимулов, оптико-пространственную деятельность, произвольное внимание и ассоциативное вербальное мышление. **Заключение:** результаты исследования могут быть положены в основу модели профилактики прогressирования когнитивного дефицита и деменции у лиц с высоким риском развития БА, т.е. у лиц, имеющих как генетический риск, так и проявления когнитивной недостаточности.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, синдром мягкого когнитивного снижения, минимальная когнитивная дисфункция, цитиколин

Для цитирования: Селезнева Н.Д., Рошина И.Ф., Пономарева Е.В., Гаврилова С.И. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии. *Психиатрия*. 2021;19(4):42-51. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

RESEARCH

УДК 616.892; 615.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

Citicoline in the Treatment of Mild Cognitive Impairment in Blood Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Immediate and Long-Term Effects of Course Therapy

Natalia D. Selezneva, Irina F. Roshchina, Elena V. Ponomareva, Svetlana Iv. Gavrilova

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Natalia D. Selezneva, nselezneva@yandex.ru

Summary

The aim was to study immediate and long-term (post-therapeutic) effects of a three-month course of therapy with citicoline in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD). All the included relatives of patients with AD revealed signs of minimal cognitive dysfunction (MCD) and mild cognitive decline syndrome (MCI — Mild Cognitive Impairment, ICD-10 code F06.7).

Study participants: the study involved 90 first-degree relatives: 24 with MCI and 66 with MCD. **Study design:** an open-label comparative multidisciplinary study of the six-month dynamics of cognitive functioning of two groups of relatives who received

a three-month course of citicoline therapy. The baseline indicators of the cognitive functioning of relatives with MCI syndrome and MKD were compared with the indicators at the end of the three-month course of therapy with citicoline at a daily dose of 1000 mg as well as 3 months after the end of the course of treatment. **Methods:** clinical, psychopathological, neuropsychological, psychometric, genetic, statistical ones. **Results:** a significant positive effect of the course therapy with citicoline on the cognitive impairment of 1st degree AD-patients' relatives with minimal cognitive dysfunction and more pronounced cognitive impairments met the diagnostic criteria for MCI syndrome has been found. A significantly greater value of both immediate and long-term therapeutic effect of MKD compared with MCI in relatives was established by psychometric and neuropsychological indicators characterizing voluntary memorization of verbal and visual stimuli, optical and spatial activity, voluntary attention, and associative verbal thinking. **Conclusion:** the results of the study can be used as the basis for a model of prevention of the progression of cognitive deficit and the development of dementia in persons with a high risk of developing AD, i.e. in individuals with both genetic risk and signs of cognitive impairment.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive decline syndrome, minimal cognitive dysfunction, Citicolinine

For citation: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Ponomareva E.V., Gavrilova S.Iv. Citicoline in the Treatment of Mild Cognitive Impairment in Blood Relatives of Patients with Alzheimer's Disease: Immediate and Long-Term Effects of Course Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2021;19(4):42–51. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность настоящей работы определяется полученными ранее данными о выявлении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) задолго до возможного развития у них клинически диагностированной БА, что предположительно может свидетельствовать о наиболее ранних симптомах начинаяющегося нейродегенеративного процесса. При изучении когнитивной сферы кровных родственников больных БА (по сравнению с контрольными группами соответствующего возраста, не являющимися родственниками больных БА) получены доказательства мnestической дисфункции [1]. Обнаружены сниженные когнитивные способности [2], дефицитарность исполнительной деятельности, вербальной и зрительной памяти, недостаточность абстрактного мышления и способности к обучению [3], недостаточность зрительной и слухоречевой памяти, оптико-пространственной деятельности и произвольной регуляции деятельности, а также дефицитарность пространственной и кинетической организации праксиса [4].

В ряде исследований установлено негативное влияние носительства ε4-аллеля АроE-гена на состояние когнитивной деятельности родственников больных БА, проявляющееся в большей выраженности дисфункции внимания и рабочей памяти, усвоения практических навыков, вербальной памяти (запоминание и воспроизведение), зрительно-пространственной дисфункции по сравнению с родственниками, не имеющими ε4-аллеля АроE-гена [5–7].

Это объясняется тем, что полиморфный ε4-аллель гена АроE является основным генетическим фактором риска БА, повышающим вероятность заболевания более чем в три раза. Белок, кодируемый ε4-аллелем, имеет измененную функциональную активность, что способствует ускоренному развитию нейродегенерации, обусловленному нарушением обмена липидов в ЦНС, увеличением формирования нейротоксичных олигомеров амилоида-бета, замедлением клиренса амилоида-бета из ЦНС, а также нарушением регуляции иммунных процессов в ЦНС [8].

Результаты проведенных исследований указывают на необходимость разработки мер, направленных на профилактику нарастания дефицита когнитивного функционирования у лиц с высоким риском развития БА.

Известны зарубежные исследования, в которых установлено позитивное влияние цитиколина на когнитивные расстройства в пожилом возрасте [9, 10].

С 2011 г. в отделении гериатрической психиатрии НЦПЗ проводятся исследования, направленные на разработку методов предупреждения прогрессирования когнитивной недостаточности у кровных родственников больных БА с помощью ряда препаратов с нейрометаболическим механизмом действия (церебролизин, холина альфосцират, цитиколин, актовегин) [11, 12].

В современных отечественных исследованиях установлены множественные нейропротективные и прокогнитивные компоненты фармакологического действия цитиколина, в том числе доказана клиническая эффективность препарата при синдроме мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аMCI) и при БА на стадии мягкой-умеренной деменции [13, 14].

Цитиколин является предшественником основного структурного компонента мембран нейронов — фосфатидилхолина. Препарат оказывает стимулирующее действие на регенерацию ацетилхолинергических нейронов, нормализует их функциональную активность, увеличивает синтез ацетилхолина, предупреждает повреждающее воздействие свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза [15, 16].

Цель настоящего исследования — изучение ближайших и отдаленных (посттерапевтических) эффектов трехмесячного курса терапии цитиколином признаков МКД или синдрома МКС у родственников 1-й степени родства больных БА.

Дизайн исследования: открытое сравнительное мультидисциплинарное изучение ближайших и отдаленных эффектов курсовой трехмесячной терапии родственников больных БА цитиколином в суточной дозе 1000 мг.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации 1964 г., ее пересмотренному варианту 2013 г. и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Участники исследования: когорта родственников 1-й степени родства пациентов с БА, наблюдавшихся в период 2014–2020 гг. в отделении геронтологической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. Все участники исследования подписывали информированное согласие на лечение и наблюдение в рамках исследования.

Диагноз вероятной БА у пробандов соответствовал диагностическим критериям МКБ-10 (1992), рубрики F00.0 и F00.1.

Когорту родственников составили 28 мужчин и 62 женщины (соответственно 31,1 и 68,9%) в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст $55,8 \pm 14,0$ лет) (табл. 1). Число детей больных БА, вошедших в когорту (84,4%), преобладало над числом сестер и братьев (15,6%). В 48,9% случаев у родственников больных БА установлен генотип ApoE4(+), в 51,1% — генотип ApoE4(-).

У 24 родственников диагностирован синдром мягкого когнитивного снижения (МКС; код F06.7 по МКБ-10). У 66 родственников при объективном обследовании выявлена минимальная когнитивная дисфункция (МКД), характеризующаяся легкими признаками дисмнезии, пространственной и зрительной дисграфии, дисрасии и/или дисфазии (табл. 2).

Диагноз МКС (в англоязычной терминологии MCI, Mild Cognitive Impairment) основывался на критериях международной исследовательской группы R. Petersen и соавт. (1999), а именно на жалобах пациентов на ухудшение памяти, подтвержденное объективным информантом. Выявленное при объективном нейропсихологическом обследовании когнитивное функционирование должно соответствовать оценке > 24 баллов по шкале MMSE, оценке 0,5 по шкале тяжести деменции Clinical Dementia Rating scale (CDR) [Morris J.C., 1993] и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения Global Deterioration Scale (GDS) [Reisberg B., 1982]; повседневная активность пациентов оставалась сохрannой [17].

Диагностика МКД основывалась на субъективных жалобах на легкие мnestические затруднения, касающиеся событий текущего времени и новой, особенно цифровой, информации, на трудности усвоения мануальных навыков и пространственных взаимоотношений; на объективном выявлении легкого снижения показателей зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, оптико-пространственной деятельности, а также легких трудностей произвольной регуляции деятельности, обнаруживаемых при углубленном нейропсихологическом обследовании. Социальная, профессиональная и повседневная активность этих лиц оставались полностью сохранными [12].

Группы с синдромом МКС и МКД по соотношению генотипов ApoE4(+) и ApoE4(-) не различались (табл. 3).

Таблица 1. Половозрастная и генетическая характеристика когорты обследованных родственников
Table 1. Age, sex and genetic characteristics of the cohort of examined relatives

Признаки/Signs	Когорта в целом/Cohort as a whole, n = 90
Средний возраст (лет)/Mean age (y)	$55,8 \pm 14,0$ (30–84)
Мужчины/Male	28 (31,1%)
Женщины/Female	62 (68,9%)
ApoE4(+)	44 (48,9%)
ApoE4(-)	46 (51,1%)

Таблица 2. Распределение по показателям когнитивного статуса в когорте обследованных лиц к началу исследования
Table 2. Distribution on the indicators of cognitive status in examined persons of cohort before the beginning of the study

Когнитивный статус/Cognitive state	Когорта в целом/Cohort as a whole	
	n	%
90	100,0	
Синдром МКС/Mild cognitive impairment	24	26,7
Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction	66	73,3

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки показателей когнитивного функционирования применялись клинико-психологический, нейропсихологический, психометрический, генетический и статистический методы.

Нейропсихологическое обследование проводилось с использованием «Экспресс-методики оценки ментально-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте» с количественной и качественной оценкой различных составляющих психической деятельности (Корсакова Н.К. и соавт., 2009) [18].

Психометрическое обследование включало шкалы, оценивающие когнитивные функции в целом: мини-тест оценки когнитивных функций (MMSE — Mini-Mental State Examination) (Folstein M. et al., 1975), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA — Montreal Cognitive Assessment); шкалу общего клинического впечатления (CGI — Clinical Global Impression scale). Применялись тесты, дифференцированно оценивающие различные когнитивные функции: тест произвольного запоминания 10 слов (Лурия А.Р., 2003); Бостонский тест называния (BNT — Boston naming test); субтест 6 теста Вексслера (David Wechsler's Scale, subtest 6); тест рисования часов (CDT — Clock Drawing Test); тест запоминания пяти геометрических фигур (Хомская Е.Д., 2007); тест Бентона (Benton Visual Retention Test, BVRT); субтесты «звуковые» ассоциации и «категориальные» ассоциации (DRS — Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency); тест Минстерберга (Munsterberg Test).

Таблица 3. Число лиц с генотипами ApoE(+) и ApoE(–) в группах с синдромом МКС и МКД
Table 3. Number of individuals with genotypes ApoE(+) and ApoE(–) in groups with MCI syndrome and MKD

Группы/Groups ApoE-генотип/ ApoE genotype	Синдром МКС/ Mild cognitive impairment		Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction	
	n	%	n	%
ApoE4(+)	12	50,0	32	48,5
ApoE4(–)	12	50,0	34	51,5
Всего/Total	24	100,0	66	100,0

Таблица 4. Оценка результатов терапии групп родственников с МКС и МКД по шкале CGI-I непосредственно после окончания курса терапии и спустя 3 мес. после его окончания

Table 4. Assessment of the therapy results in relatives with MCD and MCI according to the CGI-I scale immediately after the end of the therapy course and 3 months after its completion

Шкала CGI-I/CGI-I scale Группы/Groups	Время оценки/Evaluation time							
	3 мес./3 months		6 мес./6 months		3 мес./3 months		6 мес./6 months	
	Синдром МКС/Mild cognitive impairment, n = 24				Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction, n = 66			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Выраженное улучшение/Marked improvement	0	0	0	0	24	36,4	31	47,0
Умеренное улучшение/Moderate improvement	8	33,3	4	16,7	28	42,4	30	45,4
Минимальное улучшение/Minimal improvement	12	50	8	33,3	13	19,7	5	7,6
Отсутствие изменений/No change	4	16,7	12	50,0	1	1,5	0	0

Геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови, исследовалась по стандартной методике фенол-хлороформной экстракции. Методом полимеразной цепной реакции по стандартной процедуре проводилось генотипирование АроE-аллелей [19].

По шкале оценки побочного действия UKU оценивалась безопасность препарата (Lingjaerdeetal 0., 1987) [20].

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Inc. (США) (Реброва О.Ю., 2002). Для сравнения показателей между двумя независимыми группами использовали непараметрические U-критерии Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методика терапии

На протяжении трех месяцев назначалась терапия цитиколином в суточной дозе 1000 мг перорально.

Метод оценки

Сравнили показатели когнитивного функционирования у родственников с МКС и МКД до начала курса терапии цитиколином (0-й день), сразу после его окончания (3 мес.) и спустя 3 мес. после окончания лечебного курса (6 мес.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По шкале CGI-I улучшение выраженной и умеренной степени к окончанию курса терапии при МКД достигалось наиболее часто (в 78,8% случаев). При МКС в одной трети части случаев (33,3%) достигнуто улучшение умеренной степени; улучшения выраженной степени

ни в одном случае не установлено; наиболее часто (в 50,0% случаев) отмечалось минимальное улучшение; в 16,7% наблюдалось отсутствие изменений (табл. 4).

Анализ отдаленных (посттерапевтических) эффектов спустя 3 мес. после окончания курсового лечения показал возрастание числа лиц с выраженным и умеренным улучшением при МКД до 92,4%. При синдроме МКС отмечалось снижение частоты умеренного улучшения до 16,6%, минимального улучшения — до 33,3% и увеличение частоты лиц с отсутствием улучшения (в 50% случаев).

Оценка ближайших и отдаленных эффектов при МКД (по шкалам и тестам)

При МКД к окончанию курса терапии практически по всем шкалам и тестам отмечено статистически значимое улучшение среднегрупповых оценок. Исключение составил тест рисования часов, по которому исходные оценки оставались близкими к максимальным (табл. 5).

Спустя 3 мес. после окончания курса лечения величина улучшения оставалась на статистически значимом уровне по всем шкалам и тестам (исключая тест рисования часов). Существенное значение имеет тот факт, что степень улучшения исходных среднегрупповых оценок по сравнению с оценкой к окончанию терапевтического курса также возрастила. Исключение составил среднегрупповой показатель шкалы MMSE, снизившийся на 0,2 балла к 6-му месяцу по сравнению с 3-м месяцем.

Оценка ближайших и отдаленных эффектов при МКС (по шкалам и тестам)

При МКС значимое улучшение к окончанию курса терапии достигнуто по мини-тесту оценки когнитивных

Таблица 5. Динамика среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (в баллах) при синдроме МКС и при МКД

Table 5. Dynamics of the average group indicators of cognitive functioning (in points) in patients with MCI syndrome and with MD

Шкалы и тесты/ Scales and Tests	Группы/Groups	Время оценки/Points of assessment									
		Синдром МКС/Mild cognitive impairment					Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction				
		0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p	0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p
M ± SD	M ± SD		M ± SD		M ± SD		M ± SD		M ± SD		
MMSE		26,3 ± 0,7	27,3 ± 0,9	*	26,9 ± 1,0	*	27,2 ± 0,9	29,7 ± 0,6	*	29,5 ± 0,6	*
MoCA		22,8 ± 1,8	24,0 ± 2,3	*	23,6 ± 2,4	*	27,2 ± 1,5	28,8 ± 1,1	*	29,0 ± 1,1	*
Запоминание 10 слов/Direct reproduction of 10 words		5,3 ± 0,9	6,0 ± 0,8	*	5,5 ± 1,0	*	6,8 ± 0,9	7,8 ± 0,9	*	7,9 ± 0,9	*
Отсроченное воспроизведение 10 слов/10 words delayed playback		3,8 ± 0,9	3,8 ± 1,0	—	3,8 ± 1,0	—	6,2 ± 1,3	6,9 ± 1,3	*	7,2 ± 1,4	*
Бостонский тест называния/Boston naming test		42,6 ± 2,1	44,4 ± 2,4	*	43,8 ± 2,1	*	50,0 ± 3,5	52,7 ± 2,3	*	53,1 ± 2,0	*
Субтест 6 теста Векслера/Wechsler's Scale, subtest 6:											
— повторение цифр в прямом порядке/repeating digital rows in direct order		5,3 ± 1,0	5,9 ± 0,8	—	5,3 ± 1,1	—	6,9 ± 1,1	7,8 ± 1,3	*	8,0 ± 1,1	*
— повторение цифр в обратном порядке/repeating digital rows in reverse order		3,5 ± 0,7	3,5 ± 0,7	—	3,0 ± 0,9	—	5,3 ± 1,4	5,9 ± 1,6	*	6,1 ± 1,5	*
Тест рисования часов/Clock drawing test		7,8 ± 1,4	8,7 ± 1,3	*	8,2 ± 1,5	*	9,8 ± 0,4	9,9 ± 0,1	—	10,0 ± 0,1	—
Тест запоминания 5 фигур/Memorization test 5 geometric shapes		1,8 ± 0,7	2,2 ± 0,9	—	2,2 ± 1,0	—	3,7 ± 1,0	4,3 ± 0,8	*	4,7 ± 0,6	*
Тест Бентона/Benton Visual Retention Test		7,7 ± 1,0	8,6 ± 1,1	*	8,2 ± 1,1	*	11,6 ± 1,5	13,1 ± 0,9	*	13,3 ± 0,9	*
Тест Маттисса/Mattis Dementia Rating Scale (Verbal fluency):											
— звуковые ассоциации/sound associations		12,5 ± 2,0	14,5 ± 2,6	*	13,3 ± 2,1	*	17,7 ± 4,3	22,0 ± 4,7	*	22,6 ± 4,5	*
— категориальные ассоциации/categorical associations		13,7 ± 2,2	16,1 ± 3,0	*	15,3 ± 3,3	*	20,3 ± 4,7	24,6 ± 4,7	*	25,0 ± 4,5	*
Тест Мюнстерберга/Munsterberg Test		14,0 ± 2,5	15,9 ± 3,0	*	15,3 ± 3,0	*	19,1 ± 3,5	22,1 ± 2,9	*	22,7 ± 2,6	*

* Различия статистически значимы/Significant differences ($p < 0,05$).

функций (MMSE) и по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), а также по большинству применявшихся тестов. По тестам воспроизведения 10 слов после интерференции и повторению цифр в прямом порядке среднегрупповые оценки не улучшились. Незначимым оказалось улучшение исходного показателя теста повторения цифр в обратном порядке, а исходный показатель теста запоминания пяти фигур к концу терапевтического курса снизился (табл. 5).

Спустя 3 мес. после окончания лечения исходные показатели шкал MMSE и MoCA, оставаясь улучшенными на статистически значимом уровне, незначительно снизились (на 0,4 балла). На статистически значимом уровне также оставались улучшенными среднегрупповые показатели большинства тестов, хотя величина улучшения по сравнению с ближайшей посттерапевтической оценкой была меньшей. Оценка по тесту запоминания пяти фигур не изменилась по сравнению с достигнутой к концу курса терапии. Показатель повторения цифр в прямом порядке оставался на исходном уровне. Оценка воспроизведения 10 слов после интерференции вернулась к исходному уровню. Показатель теста повторения цифр в обратном порядке

по сравнению с исходным показателем незначимо снизился.

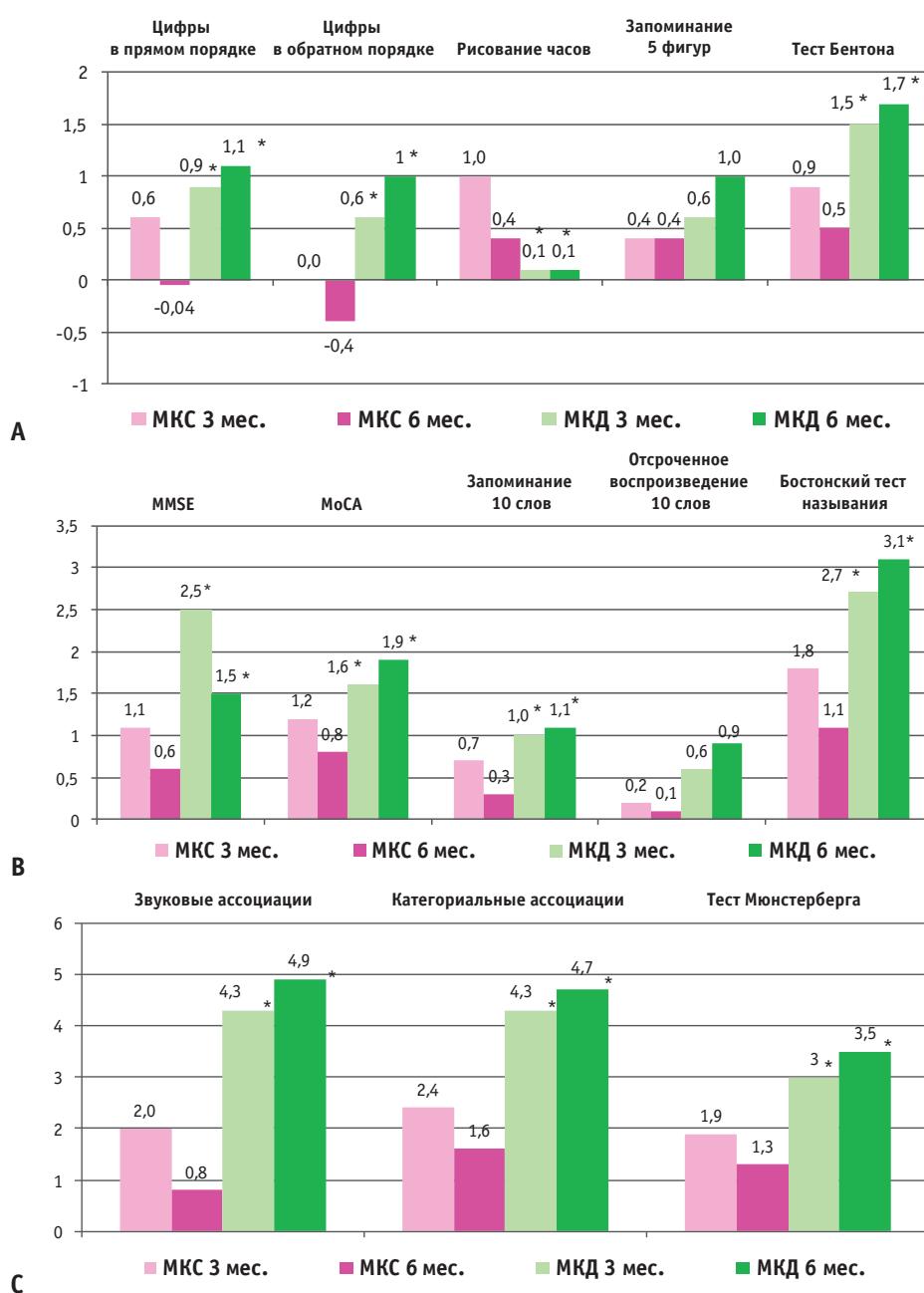
Оценка величины терапевтического эффекта (по разнице в степени улучшения показателей когнитивного функционирования между группами с синдромом МКС и МКД) показала значимо большее улучшение исходных оценок при МКД как к окончанию курса терапии, так и спустя 3 мес. после завершения лечения по преобладающему большинству применявшихся шкал и тестов (за исключением тестов воспроизведения 10 слов после интерференции и рисования 5 фигур) (рис. 1A, 1B, 1В). Это свидетельствует о значимом улучшении произвольного заучивания вербальных и зрительных стимулов, оптико-пространственной деятельности, произвольного внимания и ассоциативного вербального мышления.

Результаты нейропсихологической оценки после окончания курса лечения показали значимое улучшение по сравнению с исходными показателями по всем 10 пробам «Экспресс-методики» в группе родственников с МКД. Наблюдалось улучшение показателей динамического, пространственного и регуляторного праксиса, конструктивной деятельности, зрительной,

вербальной и семантической памяти, самостоятельного программирования в вербальном мышлении. В группе родственников с синдромом МКС значимое улучшение установлено по пяти пробам и общему баллу «Экспресс-методики»: к окончанию лечения отмечалось улучшение показателей выполнения конструктивной деятельности, увеличение объема зрительной и семантической памяти, улучшение показателей вербального мышления, а также уменьшение ошибок в пространственном праксисе (табл. 6). При этом не получены

значимые различия в слухоречевой памяти (по параметрам объема непосредственного запоминания и отсроченного воспроизведения), в динамическом и регуляторном праксисе, в семантической организации речи.

Результаты нейропсихологического обследования спустя 3 мес. после окончания курса терапии в группе родственников с МКД показали, что в течение этого времени сохраняется значимое улучшение по всем пробам и общему баллу «Экспресс-методики». У родственников этой группы сохранялись высокие показатели



* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рис. 1. Сравнение динамики показателей когнитивного функционирования между группами лиц с синдромом МКС и МКД (по разности среднегрупповых оценок между 0-м днем и оценок к окончанию курса лечения, а также спустя 3 мес. после завершения курса терапии)

Fig. 1. Comparison of the dynamics of the indicators of cognitive functioning between the groups of persons with the MCI syndrome and MKD (according to the difference between the mean group assessments between day 0 and assessments by the end of the treatment course, as well as 3 months after the completion of the therapy course)

Таблица 6. Динамика среднегрупповых показателей (в баллах) по результатам выполнения проб «Экспресс-методики» при МКС и МКД**Table 6.** Dynamics of the average group indicators (in points) according to the results of the «Express-methods» tests in MCI and MD

Показатели «Экспресс-методики» /Indicators of the «Express-methods»	Время оценки/Points of assessment									
	Синдром МКС/Mild cognitive impairment					Объективные признаки МКД/Objective signs of minimal cognitive dysfunction				
	0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p	0-й день/ Baseline	3 мес./ 3 months	p	6 мес./ 6 months	p
	M ± SD	M ± SD		M ± SD		M ± SD	M ± SD		M ± SD	
Объем непосредственного запоминания верbalных стимулов/The amount of direct memorization of verbal stimuli	1,44 ± 0,5	1,34 ± 0,6	—	1,41 ± 0,6	—	1,64 ± 0,6	0,59 ± 0,5	*	0,59 ± 0,5	*
Конструктивная деятельность/Constructive activity	1,09 ± 0,7	0,56 ± 0,6	*	0,57 ± 0,5	*	0,85 ± 0,6	0,12 ± 0,3	*	0,13 ± 0,3	*
Динамический праксис/Dynamic praxis	1,35 ± 0,5	1,29 ± 0,7	—	1,32 ± 0,5	—	0,89 ± 0,6	0,13 ± 0,3	*	0,14 ± 0,3	*
Объем отсроченного воспроизведения верbalных стимулов/Delayed playback verbal stimuli	1,44 ± 0,5	1,41 ± 0,7	—	1,45 ± 0,5		1,15 ± 0,4	0,33 ± 0,5	*	0,41 ± 0,5	*
Объем зрительной памяти/Visual memory	4,84 ± 1,3	4,35 ± 1,2	*	4,82 ± 1,2	—	4,38 ± 0,9	3,46 ± 0,9	*	3,47 ± 0,9	*
Вербальное мышление/Verbal thinking	0,63 ± 0,5	0,35 ± 0,5	*	0,37 ± 0,5	*	0,31 ± 0,5	0,05 ± 0,2	*	0,05 ± 0,2	*
Семантическая память/Semantic memory	1,35 ± 0,7	0,67 ± 0,8	*	0,65 ± 0,5	*	0,59 ± 0,6	0,08 ± 0,3	*	0,09 ± 0,3	*
Понимание логико-грамматических конструкций/Understanding logical and grammatical constructions	1,28 ± 0,7	1,24 ± 0,8	—	1,25 ± 0,7	—	0,69 ± 0,7	0,10 ± 0,3	*	0,10 ± 0,3	*
Регуляторный праксис/Regulatory praxis	1,14 ± 0,7	1,05 ± 0,7	—	1,15 ± 0,7	—	0,62 ± 0,6	0,08 ± 0,3	*	0,09 ± 0,3	*
Пространственный праксис/Spatial praxis	1,42 ± 0,6	0,91 ± 0,8	*	1,40 ± 0,6	—	0,97 ± 0,6	0,15 ± 0,4	*	0,17 ± 0,4	*
Сумма по «Экспресс-методике»/Amount by the «Express-methods»	16,10 ± 5,7	13,17 ± 6,1	*	14,89 ± 6,3	—	12,10 ± 5,1	5,0 ± 2,8	*	5,26 ± 2,5	*

* Различия статистически значимы/Significant differences ($p < 0,05$).

запоминания зрительных и слухоречевых стимулов, семантической памяти, оптико-пространственной деятельности, семантической организации речи, кинетического и пространственного компонентов праксиса.

В группе с МКС через 3 мес. после окончания терапии значимое улучшение по сравнению с началом лечения наблюдалось по трем пробам из 10: сохранялись высокие результаты в конструктивной деятельности, в семантической памяти и вербальном мышлении. По остальным параметрам когнитивной сферы наблюдалось незначимое ухудшение выполнения проб по сравнению с начальными результатами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ терапевтической динамики показателей когнитивных функций когорт родственников 1-й степени родства больных БА показал улучшение к окончанию курсовой терапии препаратом цитиколин по большинству применявшимся шкал и тестов как у родственников с синдромом МКС, так и с МКД. Однако улучшение выраженной и умеренной степени по общему клиническому впечатлению вдвое чаще достигалось при МКД, чем при синдроме МКС (соответственно 78,8 и 33,3%). Кроме того, если при МКД статистически значимое улучшение установлено практически по всем шкалам

и тестам (исключение составил тест рисования часов, исходная оценка по которому в большинстве случаев являлась максимальной), то при синдроме МКС — только по большинству тестов (исключая тесты Векслера, воспроизведения 10 слов после интерференции запоминания 5 фигур).

При МКД спустя 3 мес. после окончания курсового лечения отмечено нарастание эффектов терапии. По общему клиническому впечатлению частота выраженного и умеренного улучшения достигла 92,4%. Напротив, при синдроме МКС частота умеренного улучшения снизилась до 16,6%, а в половине случаев состояние вернулось к исходному уровню.

При синдроме МКС через 3 мес. после окончания лечения показатели улучшения по сравнению с исходной оценкой, оставаясь на статистически значимом уровне по большинству тестов, тем не менее уменьшились, а среднегрупповые показатели отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке оказались даже ниже исходных оценок. Оценки по тестам отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и повторения цифр в прямом порядке вернулись к исходному уровню, а оценка по тесту повторения цифр в обратном порядке снизилась по сравнению с исходной.

Результаты нейропсихологической оценки динамики когнитивных функций к концу курсовой терапии

цитиколином показали, что в группе МКД наблюдалось комплексное улучшение по всем показателям «Экспресс-методики», тогда как у родственников с МКС значимое улучшение наблюдалось только по 5 из 10 показателей.

Спустя 3 мес. после окончания лечения у родственников с МКД сохранялись стабильные результаты при оценке всех параметров когнитивных функций. У родственников с МКС значимый эффект лечения регистрировался только в конструктивной деятельности, при запоминании по смыслу организованных стимулов и в вербальном мышлении.

Показана безопасность применения курсовой терапии цитиколином: в период проведения курса лечения нежелательных явлений не было. Лабораторные показатели также не претерпели негативной динамики.

Отсутствие в доступных источниках результатов зарубежных исследований не позволяет провести сравнительное сопоставление данных, полученных в настоящей работе. Опубликованные данные отечественных исследований основывались на изучении небольших когорт родственников больных БА. Группы родственников, лечившихся цитиколином, имели небольшую численность [21, 22].

Ограничением настоящей работы является ее проведение в рамках открытого исследования и относительно короткая продолжительность наблюдения. В связи с этим необходимо изучение превентивных возможностей цитиколина в долговременных проспективных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов настоящей работы показал положительное воздействие курсовой терапии препаратом нейрометаболического действия цитиколином на когнитивный статус родственников 1-й степени при различной степени выраженности у них исходной когнитивной дисфункции — МКС и МКД.

На это указывает повышение среднегрупповых оценок по шкалам и психометрическим тестам, свидетельствующее о значимом улучшении в обеих обследованных группах родственников 1-й степени родства больных БА конструктивной деятельности, номинативной функции речи, зрительной памяти, произвольного внимания и верbalного мышления.

Результаты углубленной нейропсихологической оценки различных параметров когнитивных функций также обнаружили значимый терапевтический эффект в обеих леченных цитиколином группах в отношении оптико-пространственной деятельности, пространственной составляющей праксиса, семантической памяти и вербального мышления. Можно отметить, что в группе МКД наблюдалось более комплексное улучшение когнитивных функций.

Установленный статистически более выраженный эффект лечения по большинству шкал и тестов при МКД (по сравнению с синдромом МКС) указывает

на целесообразность как можно более раннего (уже на этапе минимальной когнитивной дисфункции) применения нейрометаболической терапии, направленной на предупреждение развития нейродегенеративного процесса.

Таким образом, применение курсового лечения препаратом цитиколином, обладающим нейрометаболическим механизмом действия, можно рассматривать в качестве возможной модели превентивной терапии, целью которой служит предупреждение прогрессирования когнитивной дисфункции и формирования деменции при высоком риске развития БА, а именно у лиц с генетическим риском и проявлениями легкой когнитивной недостаточности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. 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. <https://doi.org/10.1080/13803399508406582>
2. Small GW, Okonek A, Mandelkern MA, La Rue A, Chang L, Khonsary A, Ropchan J., Blahd WH. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *Int Psychogeriatr.* 1994;6:23–44. <https://doi.org/10.1017/S1041610294001596>
3. Jarvik LF, Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18:181–186. <https://doi.org/10.1177/0891988705281859>
4. Селезнева НД, Рошина ИФ, Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Гантман МВ, Коровайцева ГИ, Кунижева СС, Рогаев ЕИ. Психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(10):8–13.
Selezneva ND, Roshchina IF, Gavrilova SI, Fedorova YaB, Gantman M, Korovaytseva GI, Kunizheva SS, Rogayev EI. Mental disturbances of a cognitive and not cognitive range at relatives of 1 degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;112(10):8–13. (In Russ.).
5. 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. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129533.26544.bf>
6. 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. <https://doi.org/10.1017/s1355617704103044>
7. 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. <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>
8. Малашенкова ИК, Крынский СА, Мамошина МВ, Дидковский НА. Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля АРОЕ4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Медицинская иммунология.* 2018;20(3):303–312. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-31222>
Malashenkova IK, Krynskij SA, Mamoshina MV, Didkovskij NA. Polimorfizm gena AROE: vliyanie allelya AROE4 na sistemnoe vospalenie i ego rol' v patogeneze bolezni Al'cgejmera. *Medicinskaya immunologiya.* 2018;20(3):303–312. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-303-31222>
 9. Garcia-Cobos R, Frank-Garcia A, Gutierrez-Fernandes M, Diez-Tejedor E. Citalopram, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J. Neurol Sci.* 2010;229 (1–2):188–192. <https://doi:10.1016/j.jns.2010.08.027>
 10. Spiers PA, Myers D, Mochanadel GS, Lieberman HR, Wurman RJ. Citalopram improves verbal memory in aging. *Arch Neurol.* 1996;53:441–448. <https://doi:10.1001/archneur.1996.00550050071026>
 11. Селезнева НД, Рощина ИФ, Коровайцева ГИ, Гаврилова СИ. Профилактика прогрессирования когнитивной недостаточности (у родственников 1-й степени родства) пациентов с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(10):30–36. <https://doi.org/10.17116/Jnevro201811810330>
Selezneva ND, Roshchina IF, Korovaytseva GI, Gavrilova SI. Prevention of the progression of cognitive impairment (in 1st-degree relatives) of patients with Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(10):30–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Jnevro201811810330>
 12. Селезнева НД, Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2020;18(1):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
Selezneva ND, Kolykhakov IV, Gavrilova SI. Comparative prospective multidisciplinary study of the effectiveness of choline alfoscerate in the prevention of the progression of cognitive deficit in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya).* (In Russ.). 2020;18(1):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15>
 13. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Гантман МВ, Калын ЯБ, Колыхалов 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, Kolykhakov IV. Ceraxon (Citicoline) in the treatment of mild cognitive decline syndrome. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* (In Russ.). 2011;111(12):16–20. WOS:000301827600003
 14. Журавин ИА, Наливаева НН, Козлова ДИ, Kochkina EG, Fedorova YaB, Gavrilova SI. 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. <https://doi.org/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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(12):110–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112110-117>
 15. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? *Brain Res.* 2001;893:268–272. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03280-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03280-7)
 16. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citalopram decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2003;73:308–315. <https://doi.org/10.1002/jnr.10672>
 17. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
 18. Корсакова НК, Балашова ЕЮ, Рощина ИФ. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2009;2:44–50. Korsakova NK, Balashova EYu, Roshchina IF. Express-method for assessing cognitive functions in normal aging. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2009;2:44–50. (In Russ.).
 19. Коровайцева ГИ, Щербатых ТВ, Селезнева НД, Гаврилова СИ, Голимбет ВЕ, Воскресенская НИ, Рогаев ЕИ. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика.* 2001;37 (4):529–533. <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
Korovajceva GI, Shcherbatyh TV, Seleznova ND, Gavrilova SI, Golimbet VE, Voskresenskaya NI, Rogaev EI. Genetic association between alleles of the apolipoprotein E gene (APOE) and various forms of Alzheimer's disease. *Genetika.* 2001;37(4):529–533. (In Russ.). <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
 20. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566>
21. Селезнева НД, Рошина ИФ, Гаврилова СИ. Методы нейрометаболической терапии в профилактике когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2018;3–4:8–18. eLIBRARY ID: 36907661
Selezneva ND, Roshchina IF, Gavrilova SI. Methods of neurometabolic therapy in the prevention of cognitive deficits in 1st degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Sovremennaya terapiya v psichiatrii i nevrologii.* 2018;3–4:8–18. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36907661
22. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Пономарева ЕВ. 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>
Selezneva ND, Gavrilova SI, Ponomareva EV. The efficacy and safety of citicoline in preventing the progression of cognitive deficits in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: a prospective study. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya).* 2020;18(4):33–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-33-40>

Сведения об авторах

Наталья Дмитриевна Селезнева, доктор медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6999-3280>
nselezneva@yandex.ru

Ирина Федоровна Рошина, кандидат психологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2905-6791>
ifroshchina@mail.ru

Елена Валерьевна Пономарева, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>
elena-pon@hotmail.com

Светлана Ивановна Гаврилова, доктор медицинских наук, профессор, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>
sigavrilova@yandex.ru

Information about authors

Natalia D. Selezneva, Dr. of Sci (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6999-3280>
nselezneva@yandex.ru

Irina F. Roshchina, Cand. of Sci. (Psychol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2905-6791>
ifroshchina@mail.ru

Elena V. Ponomareva, Cand. of Sci (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>
elena-pon@hotmail.com

Svetlana Iv. Gavrilova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>
sigavrilova@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 13.06.2021 Received 13.06.2021	Дата рецензии 01.09.2021 Revised 01.09.2021	Дата принятия 14.09.2021 Accepted for publication 14.09.2021
--	--	---

© Е.Г. Корнетова и соавт., 2021

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.87:611.018.26

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60>

Метаболический синдром в госпитальной популяции больных шизофренией в регионе Западной Сибири

Е.Г. Корнетова¹, В.И. Герасимова¹, А.А. Гончарова¹, В.В. Хамина¹, И.А. Меднова¹, А.Н. Корнетов², С.А. Иванова¹

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

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Валерия Игоревна Герасимова, havssaltvg@gmail.com

Резюме

Актуальность данной работы обусловлена неполным характером существующих исследований факторов риска метаболического синдрома (МС) среди больных шизофренией. **Цель работы:** изучить распространенность, социодемографические особенности и клинико-терапевтические аспекты МС у стационарных больных шизофренией. **Пациенты и методы:** обследованы 517 пациентов психиатрических больниц с диагнозом шизофрении согласно критериям МКБ-10. Со всеми пациентами было проведено структурированное клиническое интервью (SCID); измерение объема талии, артериального давления и оценка биохимических показателей для верификации МС на основании критериев IDF (Международной диабетической ассоциации). Психометрическая оценка клинического состояния осуществлялась с использованием PANSS. **Результаты:** распространенность МС у стационарных пациентов с шизофренией в регионе Западной Сибири входит в диапазон, представленный в литературе. Обнаружено, что для больных шизофренией с МС характерно преобладание женщин и более старший возраст, а также большая доля разведенных и меньшая — никогда не состоявших в браке. Женщины с МС были старше, болели дольше и заболевали позже, чем мужчины с МС. Характерным оказалось то, что возраст дебюта заболевания у больных шизофренией с МС был статистически значимо больше, чем у больных без МС. В группе больных с МС в качестве базисной антипсихотической терапии чаще выступали атипичные антипсихотики, однако это различие между группами не достигло статистической значимости. **Выводы:** основные факторы риска у больных шизофренией с МС совпадают с факторами риска МС в общей популяции. Более поздний дебют заболевания может выступать самостоятельным фактором риска. Соотношение и взаимовлияние факторов риска развития МС у больных шизофренией нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: шизофрения, метаболический синдром, психофармакотерапия, антипсихотики

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Гончарова А.А., Хамина В.В., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А. Метаболический синдром в госпитальной популяции больных шизофренией в регионе Западной Сибири. *Психиатрия*. 2021;19(4):52-60. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60>

RESEARCH

УДК 616.895.87:611.018.26

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60>

Metabolic Syndrome in a Population of In-Patients with Schizophrenia in the Western Siberia

E.G. Kornetova¹, V.I. Gerasimova¹, A.A. Goncharova¹, V.V. Khamina¹, I.A. Mednova¹, A.N. Kornetov², S.A. Ivanova¹

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

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Valeriya I. Gerasimova, havssaltvg@gmail.com

Summary

Background. The relevance of this work is due to the incomplete nature of existing studies on risk factors of metabolic syndrome (MS) in patients with schizophrenia. **Aim:** to study the MS prevalence in schizophrenia in-patients and their clinical, therapeutic and socio-demographic features. **Patients and methods:** 517 in-patients diagnosed with schizophrenia according to the ICD-10 criteria were examined. All patients underwent a structured clinical interview (SCID); measurement of waist circumference, blood pressure and assessment of biochemical parameters for verification of MS based on the criteria of the IDF (International Diabetes Federation). An assessment of the severity of clinical and psychopathological symptoms was performed using the PANSS. **Results:** the prevalence of MS in in-patients with schizophrenia in the Western Siberia is similar to that reported in the literature. It was found that in-patients with schizophrenia and MS are characterized by a predominance of women and older age, as well as a large proportion of divorced, and a smaller proportion of never married. Women with MS were older, got longer duration of illness, and got later onset of disease than men with MS. The age of disease onset was significantly greater in

patients with MS than in patients without MS. Atypical antipsychotics were more often used as the basic antipsychotic treatment in the group of patients with MS but this difference between the groups did not reach statistical significance. **Conclusions:** the main risk factors in patients with schizophrenia and MS coincide with risk factors of MS in general population. A later onset of the disease can act as an independent risk factor. The relationship and mutual influence of risk factors for the development of MS in patients with schizophrenia needs further study.

Keywords: schizophrenia, metabolic syndrome, psychopharmacotherapy, antipsychotics

For citation: Kornetova E.G., Gerasimova V.I., Goncharova A.A., Khamina V.V., Mednova I.A., Kornetov A.N., Ivanova S.A. Metabolic Syndrome in a Population of In-Patients with Schizophrenia in the Western Siberia. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2021;19(4):52–60. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60>

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) у пациентов с шизофренией остается актуальной проблемой, осложняющей течение расстройства и являющейся фактором риска развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых заболеваний и, как следствие, ранней смертности. Показатели распространенности МС у больных шизофренией, получающих антипсихотики, в мире в настоящее время варьируются от 28 до 42% [1, 2]. Учитывая естественное увеличение с возрастом частоты встречаемости МС в общей популяции, у пожилых пациентов с шизофренией распространенность МС достигает 51,7% [3]. При этом для данной группы больных характерно превалирование выраженной гипертонической болезни и ожирения. Длительность течения шизофрении также позитивно коррелирует с выраженностью МС.

Развитие МС имеет многофакторную природу, некоторые из этих факторов являются неизменяемыми (женский пол, наследственная предрасположенность), а лечение МС у пациентов с шизофренией зачастую сопряжено с трудностями ввиду их низкой приверженности к лечению, в том числе препаратами для контроля за артериальным давлением и уровнем глюкозы крови [4]. Большинство пациентов с шизофренией, особенно с нарастанием негативной симптоматики, наряду с высокой распространенностью факторов, связанных с образом жизни, редко обследуются врачами общесоматической сети. Низкое внимание мониторингу соматического здоровья у больных шизофренией стало повсеместно распространенной проблемой, в том числе в странах с высоким уровнем жизни и развитой экономикой. Повышают вероятность развития МС как в общей популяции, так и среди пациентов с шизофренией такие факторы, как возраст, курение, злоупотребление алкоголем, низкий уровень физической активности, нарушения сна, несбалансированное питание, а также социальные детерминанты (бедность, стресс и низкий уровень образования) [5]. Вследствие этого на первый план в задачи современных исследований включается поиск факторов риска развития МС, так как профилактика метаболических нарушений у пациентов с шизофренией, вероятно, может быть более результативной.

Одним из ведущих факторов риска развития МС у пациентов с шизофренией признана психофармакотерапия, в том числе терапия антипсихотиками второго поколения [6]. Отдельно обсуждается также влияние на формирование метаболических нарушений

антипсихотической полипрагмазии и использования пролонгированных форм препаратов, однако консенсус по данному вопросу в профессиональном сообществе еще не достигнут [7].

Таким образом, данные существующих исследований носят неполный характер и нередко противоречат друг другу, что обуславливает актуальность настоящего исследования. Изучение МС представляет интерес для разных регионов, поскольку образ жизни, включая подвижность и рацион питания, могут иметь значительные различия. Западная Сибирь имеет более суровый климат, чем на Русской равнине, короткий день в зимний период, который длится с ноября по март, что откладывает отпечаток на поведенческий и пищевой репертуар местных жителей, включая больных шизофренией.

Целью исследования было изучить распространенность МС у стационарных больных шизофренией, их социально-демографические особенности и клинико-терапевтические аспекты МС. Были выдвинуты следующие гипотезы: 1) распространенность МС у стационарных пациентов с шизофренией в регионе Западной Сибири не выходит за пределы данных, представленных в литературе; 2) существует набор социodemографических, клинико-динамических и клинико-терапевтических характеристик, который отличает больных шизофренией с МС от пациентов, его не имеющих.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены лица, находившиеся на стационарном лечении в клиниках ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, в областном государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Томская клиническая психиатрическая больница», государственном казенном учреждении здравоохранения Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница», бюджетном учреждении здравоохранения Омской области «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодникова».

В выборку вошли 517 больных шизофренией (248 женщин и 269 мужчин). Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов от 18 до 60 лет, верифицированный диагноз шизофрении по исследовательским критериям МКБ-10 [8], способность дать письменное информированное согласие.

Критериями невключения были наличие органических, неврологических, тяжелых соматических заболеваний, приводящих к органной недостаточности, отказ от участия в исследовании. Все лица, вошедшие в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 187 от 24 апреля 2018 г.).

Клинико-динамические и социально-демографические характеристики выборки приведены в табл. 1.

Для верификации МС были использованы критерии Международной диабетической федерации (IDF), которые включают измерение объема талии, артериального давления и оценку биохимических показателей [9]. В последнем случае в качестве исследуемого материала использовали сыворотку крови. Забор крови с целью биохимического анализа осуществляли утром натощак после 12-часового голодания из локтевой вены в пробирки Vacuette-типа с активатором образования сгустка (SiO₂). Концентрацию триглицеридов (ТГ) определяли путем колориметрического энзиматического метода с глицерофосфорной оксидазой с использованием набора Liquick Cor-TG (Cormay, Польша). Содержание ЛПВП определяли ферментативным методом в супернатанте, полученным после осаждения ЛПНП путем добавления фосфорновольфрамовой кислоты в присутствии ионов магния с использованием набора CORMAY HDL (Cormay, Польша). Определение глюкозы в сыворотке крови выполняли энзиматическим колориметрическим методом с оксидазой глюкозы с использованием набора Liquick Cor-GLUCOSE (Cormay, Польша).

В результате все пациенты были разделены на две группы исследования: I группу составили пациенты с МС по критериям IDF (139 пациентов), II — пациенты без МС (378 пациентов). Следует отметить, что 133 (25,7%) пациента с шизофренией не соответствовали ни одному критерию МС по IDF, в то время как у 114 (22,1%) зафиксирован один критерий по IDF, у 112 (21,7%) — два критерия, у 100 (19,3%) — три, у 45 (8,7%) — четыре и у 13 (2,5%) — пять критериев МС. Практически у половины больных шизофренией (240 человек, или 46,5%) обнаружено увеличение объема талии. Гипертензию выявили у 148 (28,7%) человек, гипертриглицеридемию — у 143 (27,7%), гипергликемию — у 117 (22,6%) и снижение уровня ЛПВП — у 334 (64,7%) больных.

Со всеми пациентами было проведено структурированное клиническое интервью (SCID). Объективная оценка тяжести клинико-психопатологической симптоматики была выполнена с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS) [10] в адаптированной русской версии — SCI-PANSS [11].

Полученные данные вносили в базисную карту formalizованных социодемографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией.

Таблица 1. Клинико-динамические и социодемографические характеристики выборки

Table 1. Clinical and social-demographic characteristics of in-patients with schizophrenia

Показатель/Feature	Значение/Index
Количество/Number, n	517
Пол, %	М/М: 269–52,0 Ж/Ф: 248–48,0
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]/Mean age (yr), Me [Q1; Q3]	39 [31; 49]
Возраст начала заболевания, годы, Me [Q1; Q3]/Onset age (yr), Me [Q1; Q3]	24 [20; 30]
Длительность заболевания, годы, Me [Q1; Q3]/Disease duration (yr), Me [Q1; Q3]	13 [7; 21]
Подтип шизофрении/Subtype of schizophrenia, n (%)	480 (92,8)
Параноидная/Paranoid	19 (3,7)
Простая/Simple	10 (1,9)
Резидуальная/Residual	8 (1,6)
Неуточненная/Unspecified	
Тип течения/Type of evolution, n (%)	
Непрерывный/Without remission	294 (56,9)
Эпизодический/Epsodic	197 (38,1)
Наблюдение менее года/Observation less one year	26 (5,0)
Ведущий профиль симптомов/Profile of main symptoms, n (%)	
Негативный/Negative	274 (53,0)
Позитивный/Positive	243 (47,0)
Балл PANSS, Me [Q1; Q3]/PANSS score, Me [Q1; Q3]	
PANSS ОБ/PANSS general score	100 [88; 110]
PANSS НС/PANSS negative	25 [21; 28]
PANSS ПС/PANSS positive	22 [18; 26]
PANSS ОПС/PANSS General Psychopathology scale	52 [44; 58]
Длительность приема антипсихотиков, годы, Me [Q1; Q3]/Duration of antipsychotics input, Me [Q1; Q3]	9 [3; 17]
Общая антипсихотическая нагрузка (хлорпромазиновый эквивалент), мг/General antipsychotics load (chlorpromazine equivalent)	450 [230; 750]
Базисная антипсихотическая терапия/Basic antipsychotic, n (%)	
Конвенциональный/Conventional	318 (61,5)
Атипичный /Atypical	199 (38,5)
Комбинированная антипсихотическая терапия/Combined antipsychotic therapy, n (%)	
Монотерапия/Monotherapy	281 (54,4)
Два антипсихотика/Two antipsychotics	197 (38,1)
Три антипсихотика/Three antipsychotics	39 (7,5)
Пролонгированная форма антипсихотика/Prolonged antipsychotic, n (%)	354 (68,5)
Образование/Education, n (%)	
Высшее образование/Higher education	111 (21,5)
Неполное высшее/Incomplete higher	49 (9,5)
Среднее специальное/Secondary special	202 (39,1)
Среднее/General secondary	109 (21,1)
Неполное среднее/Incomplete general secondary	46 (8,8)
Социальный статус/Social state, n (%)	
Инвалидность/Disabled	359 (69,4)
Безработные/Unemployed	91 (17,6)
Работающие/Working	54 (10,4)
Студенты/Students	13 (2,6)
Семейный статус/Marital status, n (%)	
Холост/Single	364 (70,4)
В браке/Married	65 (12,6)
Разведены/Divorced	88 (17,0)

Таблица 2. Клинико-динамические характеристики больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия МС**Table 2.** Clinical and demographic characteristics of in-patients with schizophrenia depending metabolic syndrome (MS)

Показатели/Indices	Пациенты с МС/Patients with MS (<i>n</i> = 139)	Пациенты без МС/Patients without MS (<i>n</i> = 378)	<i>p</i>
Возраст, в годах/Age (years), Me [Q1; Q3]	44 [34; 54]	37 [30; 47]	0,000025
Пол, м/ж, /m/f, <i>n</i> (%)	56 (40,2)/83 (59,8)	213 (56,3)/165 (43,7)	0,001
Возраст дебюта шизофрении, годы/Onset age (years), Me [Q1; Q3]	26 [21; 31]	23 [19; 29]	0,002
Длительность болезни, годы/Disease duration (years), Me [Q1; Q3]	17 [9; 23]	12 [6; 20]	0,0007
Показатели PANSS, Me [Q1; Q3]			
PANSS ПС/PANSS positive	21 [17; 25]	22 [18; 26]	0,067
PANSS НС/PANSS negative	25 [21; 28]	25 [21; 28]	0,992
PANSS ОПС/PANSS General Psychopathology scale	52 [43; 57]	52 [45; 59]	0,337
PANSS ОБ/PANSS score	100 [85; 109]	100 [88; 111]	0,282

Таблица 3. Социодемографические характеристики больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия МС

Показатели/Indices	Пациенты с МС/ Patients with MS (<i>n</i> = 139)	Пациенты без МС/Patients without MS (<i>n</i> = 378)	<i>p</i>
Образование/Education, <i>n</i> (%)			
Высшее/Higher education	31 (22,3)	80 (21,2)	0,600
Неполное высшее/Incomplete higher education	13 (9,4)	36 (9,4)	
Среднее специальное/Secondary special	60 (43,2)	142 (37,6)	
Среднее/Secondary	23 (16,5)	86 (22,8)	
Неполное среднее/Incomplete secondary	12 (8,6)	34 (9,0)	
Семейный статус/Marital state, <i>n</i> (%)			
Состояли в браке/Married	21 (15,1)	44 (11,6)	0,016
Не состояли в браке/Single	85 (61,1)	279 (73,8)	
Разведены/Divorced	33 (23,8)	55 (14,6)	
Социальный статус/Social state, <i>n</i> (%)			
Работающие/Working	15 (10,7)	39 (10,3)	0,776
Безработные/Unemployed	23 (16,5)	68 (17,9)	
Студенты/Students	2 (1,6)	11 (3,1)	
Лица, имеющие инвалидность/Disabled	99 (71,2)	260 (68,7)	

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ Statistica for Windows (v.12.0). Полученные данные прошли проверку на тип распределения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лиллиефорса), на основании чего был сделан вывод, что данные не соответствуют закону нормального распределения. Статистическое представление количественных данных выполнено с вычислением медианы и 25% и 75% квартилями (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены частотными показателями — *n* (%). Для проведения статистического анализа были использованы непараметрический U-критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых выборок и χ^2 Пирсона. За критический уровень значимости *p* при проверке гипотез был принят 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность МС составила 26,9% (139 больных). Далее эти пациенты сравнивались с больными шизофренией без МС по ряду клинико-динамических параметров (табл. 2).

Также было проведено сравнение групп по ряду социодемографических параметров (табл. 3).

Кроме того, было проведено сравнение групп в зависимости от получаемой антипсихотической терапии (табл. 4).

Так как в группе больных шизофренией с МС женщин было статистически значимо больше, нежели мужчин, также было проведено сравнение двух подгрупп — женщин с МС и мужчин с МС — по клинико-динамическим характеристикам и профилю получаемой антипсихотической терапии (табл. 5).

Таблица 4. Профиль получаемой антипсихотической терапии у больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия МС**Table 4.** Antipsychotic therapy in schizophrenia in-patients with MS or without MS

Показатели/Characteristics of therapy	Пациенты с МС/ Patients with MS (n = 139)	Пациенты без МС/ Patients without MS (n = 378)	p
Длительность антипсихотической терапии/Duration of therapy, Me [Q1; Q3]	10 [3; 17]	9 [3; 16]	0,501
Хлорпромазиновый эквивалент/Chlorpromazine equivalent, Me [Q1; Q3]	434,8 [225; 687,5]	450 [250; 750]	0,962
Базисная антипсихотическая терапия/Basic antipsychotic therapy, n (%)			
Конвенциональный антипсихотик/Conventional antipsychotic	76 (54,7)	242 (64,0)	0,052
Атипичный антипсихотик/Atypical antipsychotic	63 (45,3)	136 (36,0)	
Комбинированная антипсихотическая терапия/Combined antipsychotic therapy, n (%)			
Получали монотерапию/Monotherapy	74 (53,2)	207 (54,8)	0,914
Получали комбинированную терапию из двух препаратов/Two antipsychotics	55 (39,5)	142 (37,6)	
Получали комбинированную терапию из трех препаратов/Three antipsychotics	10 (7,3)	29 (7,6)	
Прием препаратов в депо-форме /Prolonged antipsychotics , n (%)			
Получали депо-форму/Prolonged depot	99 (71,2)	255 (67,4)	0,414
Не получали депо-форму/No administration of depot forms	40 (28,8)	123 (32,6)	

Таблица 5. Клинико-динамические характеристики и профиль получаемой антипсихотической терапии пациентов с МС**Table 5.** Clinical and gender characteristics in schizophrenia in-patients with MS or without MS

Показатели/Characteristics	Женщины с МС/ Females with MS (n = 83)	Мужчины с МС/ Males with MS (n = 56)	p
Клинико-динамические характеристики/Clinical features, Me [Q1; Q3]			
Возраст, в годах/Age (years)	48 [40; 57]	36 [30; 48]	0,00002
Возраст дебюта шизофрении, в годах/Onset age (years)	29 [22; 33]	23 [19; 28]	0,0005
Длительность болезни, в годах/Disease duration (years)	19 [11; 25]	15 [5; 22]	0,01
PANSS, Me [Q1; Q3]			
PANSS ПС/PANSS positive	22 [17; 26]	20 [16,5; 25]	0,442
PANSS НС/PANSS negative	24 [20; 28]	26 [23; 29]	0,055
PANSS ОПС/PANSS General Psychopathology scale	52 [45; 57]	51,5 [42,5; 57]	0,31
PANSS ОБ/PANSS score	100 [85; 109]	97,5 [85,5; 107,5]	0,823
Количественные характеристики антипсихотической терапии/Characteristics of therapy, Me [Q1; Q3]			
Длительность антипсихотической терапии/Duration of antipsychotic therapy	10 [3; 19]	15 [5; 22]	0,423
Хлорпромазиновый эквивалент/Chlorpromazine equivalent	450 [225; 700]	428,2 [215,7; 643,75]	0,384
Базисная антипсихотическая терапия/Basic antipsychotic therapy, n (%)			
Конвенциональный антипсихотик/Conventional antipsychotic	50 (60,2)	26 (46,4)	0,108
Атипичный антипсихотик/Atypical antipsychotic	33 (39,8)	30 (53,6)	
Комбинированная антипсихотическая терапия/Combined basic antipsychotic therapy, n (%)			
Получали монотерапию/Monotherapy	43 (51,8)	31 (55,4)	0,663
Получали комбинированную терапию из двух препаратов/Two antipsychotics	35 (42,2)	20 (35,7)	
Получали комбинированную терапию из трех препаратов/Three antipsychotics	5 (6,0)	5 (8,9)	
Прием препаратов в форме депо/Prolonged forms, n (%)			
Получали депо-форму/Prolonged forms administered	61 (73,4)	38 (67,8)	0,471
Не получали/No administration	22 (26,6)	18 (32,2)	

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Известно, что МС регистрируется у примерно у трети больных шизофренией [1, 12]. Несмотря на значительный интерес исследователей к этой проблеме,

данные о факторах риска МС остаются неполными и противоречивыми.

В настоящем исследовании было показано, что больные шизофренией с МС и без МС различаются по ряду клинико-динамических параметров. Так,

средний возраст больных с МС был статистически значимо выше, чем у больных без него. Эти сведения не противоречат полученным ранее: распространенность МС увеличивается с возрастом, что справедливо для общей популяции и также характерно для популяции больных шизофренией [13]. Для больных шизофренией с МС характерна большая длительность заболевания. Это описано и в более ранних источниках: предполагается, что совокупный эффект длительного малоподвижного образа жизни и приема антипсихотических препаратов приводит к большей вероятности метаболических нарушений [1].

В то же время у больных шизофренией с МС дебют заболевания происходит позже, чем у больных без метаболических нарушений. Некоторые предыдущие исследования не показали подобных различий [14], другие, напротив, указывают на более поздний дебют заболевания в качестве потенциального маркера развития МС [15, 16]. Однако механизм этой корреляции остается не до конца ясным.

В литературе немало внимания уделено также влиянию антипсихотической терапии на МС. Применение антипсихотиков второго поколения связано с увеличением веса и большей вероятностью развития метаболических нарушений, при этом повышение массы тела регистрируется у 72% всех пациентов, получающих терапию данными препаратами [17]. Однако существуют отдельные данные, демонстрирующие, что частота МС у пациентов, принимающих конвенциональные антипсихотики, не отличается от таковой у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики [18]. Лечение больных шизофренией антипсихотическими препаратами — неизбежный фактор риска, однако изучение степени его влияния на метаболические нарушения с определением комбинаций с наиболее низким риском в отношении МС — актуальная задача исследований в этой области. В соответствии с рекомендациями по лечению шизофрении приоритет отдается монотерапии антипсихотическим препаратом, однако в реальной клинической практике при этом нередко не удается достичь необходимого эффекта, например из-за диссомнических или поведенческих нарушений [19]. Однако полипрагмазия увеличивает риски развития МС: нередко с течением шизофрении пациенты получают все большее количество различных антипсихотических препаратов в разных комбинациях [20]. Существует и обратная точка зрения — по данным B.W.J.H. Penninx и соавт. (2018), большую роль в развитии метаболических расстройств играет суммарный хлорпромазиновый эквивалент, нежели количество назначенных препаратов [21]. Пролонгированные формы антипсихотических препаратов нередко помогают достичь оптимального контроля над выраженностью симптомов шизофрении, особенно у пациентов с низкой приверженностью лечению, но при этом их преимущество в отношении меньшего влияния на риски МС остается сомнительным [22]. Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, пациенты с МС

чаще получали антипсихотики второго поколения, чем больные без МС, однако эти различия не достигали статистической значимости. Не было также обнаружено различий между группами в зависимости от количества получаемых антипсихотиков, формы препарата и суммарной антипсихотической нагрузки.

Одним из значимых различий между группами выступило распределение по полу. Так, в группе пациентов с МС женщин было статистически значимо больше, чем мужчин; в группе пациентов без МС картина была обратной. Эта информация также не противоречит предыдущим данным: как в общей популяции, так и в популяции больных шизофренией МС встречается чаще среди женщин [4]. Однако это соотношение изменяется с возрастом: МС чаще фиксируется у женщин в возрастной группе 50 лет и старше [23]. Также, согласно полученным данным, средний возраст на момент обследования, средняя продолжительность заболевания и средний возраст дебюта расстройства у женщин с МС были статистически значимо больше, чем у мужчин с МС.

Отдельные социальные детерминанты увеличивают вероятность развития МС [6]. В данном исследовании не было обнаружено связи между наличием МС, уровнем образования и социальным статусом, однако среди больных шизофренией с МС было больше состоящих в разводе, а среди больных шизофренией без МС — больше лиц, никогда не состоявших в браке. Существует мало данных о связи между семейным статусом и МС у больных шизофренией. Немногочисленные исследования, проведенные в общей популяции, указывают на то, что отсутствие брака может выступать протективным фактором в отношении МС [24]. В то же время данные различия могут быть связаны с такими факторами, как возраст, длительность болезни и возраст дебюта болезни [25].

В результате было обнаружено, что распространенность МС у стационарных больных шизофренией в регионе Западной Сибири входит в диапазон, представленный в литературе. Как и для общей популяции, для контингента с МС характерны преобладание женщин, старший возраст больных, а также большая доля разведенных и меньшая — никогда не состоявших в браке. Женщины с МС были старше, болели дольше и заболевали позже, чем мужчины с МС. Характерным являлось то, что возраст дебюта заболевания у больных шизофренией с МС был статистически значимо больше, чем у больных без МС, что могло послужить независимым фактором риска для данной когорты. В группе больных с МС в качестве базисной антипсихотической терапии чаще выступали атипичные антипсихотики, однако это различие между группами не достигало статистической значимости. Соотношение и взаимовлияние факторов риска развития МС у больных шизофренией нуждается в дальнейшем изучении.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ №19-75-10012 «Новые подходы к фармакогенетике метаболического синдрома при шизофрении».

Соответствие принципам этики

При проведении исследования были соблюдены принципы Хельсинкской декларации (1964 г., пересмотр в 2013 г.) Всемирной медицинской ассоциации. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (выписка из протокола заседания Локального этического комитета при НИИ психического здоровья № 187 от 24 апреля 2018 г.).

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Кемеровской областной клинической психиатрической больницы (главный врач доктор Вероника Альбертовна Сорокина), Томской клинической психиатрической больницы (главный врач доктор Сергей Михайлович Андреев) и Омской клинической психиатрической больницы имени Н.Н. Солодникова (главный врач доктор Андрей Игоревич Чеперин) за помощь в подборе пациентов для исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Nakaji S, Kaneko S. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr Res.* 2010;123(2–3):244–250. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.030
- Незнанов НГ, Мартынихин ИА, Танянский ДА, Ротарь ОП, Солнцев ВН, Соколян НА, Конради АО, Денисенко АД. Шизофрения — фактор, увеличивающий риск развития метаболического синдрома, результаты исследования с использованием метода подбора пар. *Медицинский академический журнал.* 2013;13(3):90–96.
Neznanov NG, Martynihin IA, Tanyanskij DA, Rotar' OP, Solncev VN, Sokolyan NA, Konradi AO, Denisenko AD. Schizophrenia is a factor that increases the risk of developing metabolic syndrome, the results of a study using the matching method. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* 2013;13(3):90–96. (In Russ.).
- Abou Kassm S, Hoertel N, Naja W, McMahon K, Barriere S, Blumenstock Y, Portefaix C, Raucher-Chene D, Bera-Potelle C, Cuervo-Lombard C, Guerin-Langlois C, Lemogne C, Peyre H, Kaladjian A, Limosin F. Metabolic syndrome among older adults with schizophrenia spectrum disorder: Prevalence and associated factors in a multicenter study. *Psychiatry Res.* 2019;275:238–246. doi: 10.1016/j.psychres.2019.03.036
- De Caluwe L, van Buitenen N, Gelan PJ. Prevalence of metabolic syndrome and its associated risk factors in an African-Caribbean population with severe mental illness. *Psychiatry Res.* 2019;281. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112558>
- Mamakou V, Thanopoulou A, Gonidakis F, Tentolouris N, Kontaxakis V. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki.* 2018;29(1):64–73. doi: 10.22365/jpsych.2018.291.64
- Fonseka TM, Muller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. *Mol Neuropsychiatry.* 2016;2(1):1–14. doi: 10.1159/000441521
- Ijaz S, Bolea B, Davies S et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):275. Published 2018 Sep 3. doi:10.1186/s12888-018-1848-y
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders — Diagnostic Criteria for Research. Geneva: WHO, 1993.
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. https://idf.org/metabolic_syndrome, website of the International Diabetes Federation (accessed 07.08.2018).
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261 PMID: 3616518
- Мосолов СН. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001. Mosolov SN. Scales of psychometric Assessment of symptoms of schizophrenia and the concept of positive and negative disorders. M.: Novyj cvet, 2001. (In Russ.).
- Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015;14:339–347. doi: 10.1002/wps.20252
- Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health.* 2007;7:220. doi: 10.1186/1471-2458-7-220
- Fang X, Wang Y, Chen Y, Ren J, Zhang C. Association between IL-6 and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:2161–2170. doi: 10.2147/NDT.S202159
- Yazici MK, Anil Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A, Eni N, Karahan S, Karaağaçlı E, Tokgözoglu SL. The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(1):69–78. doi: 10.1007/s00406-010-0118-x
- Bermudes RA, Keck PE Jr, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics.* 2006;47:491–497. doi: 10.1176/appi.psy.47.6.491

17. Fonseka TM, Muller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. *Mol Neuropsychiatry*. 2016;2(1):1–14. doi: 10.1159/000441521
18. Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C et al. First-generation versus second-generation antipsychotics in adults: Comparative effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); August, 2012.
19. Бибекова ЖБ, Стрельцов ЕА, Макарчук АС. Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):6–13. doi: 0.21886/2219-8075-2020-11-1-6-13
Bibekova ZhB, Strel'cov EA, Makarchuk AS. Application of antipsychotics of long-term action in schizophrenia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):6–13. (In Russ.). doi: 0.21886/2219-8075-2020-11-1-6-13
20. Heald A, Livingston M, Yung A, de Hert MA. Prescribing in schizophrenia and psychosis: Increasing polypharmacy over time. *Hum Psychopharmacol*. 2017;32(2):e2579. doi: 10.1002/hup.2579
21. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018;20(1):63–73. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx
22. McDonnell DP, Kryzhanovskaya LA, Zhao F, Detke HC, Feldman PD. Comparison of metabolic changes in patients with schizophrenia during randomized treatment with intramuscular olanzapine long-acting injection versus oral olanzapine. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(6):422–433. doi: 10.1002/hup.1225
23. Pucci G, Alcidi R, Tapc L, Battistaa F, Mattace-Rasoc F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34–42. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.008
24. Баланова ЮА, Имаева АЭ, Кутценко ВА, Капустина АВ, Муромцева ГА, Евстифеева СЕ, Максимов СА, Карамнова НС, Яровая ЕБ, Шальнова СА, Драпкина ОМ, Самохина ЮЮ, Редько АН, Алексеенко СН, Губарев СВ, Викторова ИА, Ливзан МА, Гришечкина ИА, Рожкова МЮ, Прищепа НН, Везикова НН, Скopez IS, Якушин СС, Филиппов ЕВ, Добрынина НВ, Никулина НН, Переverзева КГ, Мозейчук КА. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):45–57. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600
Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Maksimov SA, Karamnova NS, Yarovaya EB, Shalnova SA, Drapkina OM, Samokhina YuYu, Redko AN, Alekseenko SN, Gubarev SV, Viktorova IA, Livzan MA, Grishechkinia IA, Rozhкова MYu, Prischepa NN, Vezikova NN, Skopec IS, Yakushin SS, Filippov EV, Dobrynnina NV, Nikulina NN, Pereverzeva KG, Moseichuk KA. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the russian population aged 25–64 years. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(4):45–57. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600
25. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Dubrovskaya VV, Boiko AS, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. *Front Psychiatry*. 2019;10:803. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00803

Сведения об авторах

Елена Георгиевна Корнетова, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>
kornetova@sibmail.com

Герасимова Валерия Игоревна, аспирант, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8526-3998>
havssaltvg@gmail.com

Гончарова Анастасия Александровна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5260-5245>
goncharanastasya@gmail.com

Хамина Виктория Владимировна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1001-5869>

Vika.dubrovskaya.vd@gmail.com

Меднова Ирина Андреевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

irinka145@yandex.ru

Корнетов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

alkornetov@gmail.com

Иванова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

ivanovaniipz@gmail.com

Information about the authors

Elena G. Kornetova, Dr. of Sci. (Med.), Principle Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>
kornetova@sibmail.com

Valeriya I. Gerasimova, Post-Graduate Student, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8526-3998>
havssaltvg@gmail.com

Anastasya A. Goncharova, Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5260-5245>
goncharanastasya@gmail.com

Victoria V. Khamina, Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1001-5869>
Vika.dubrovskaya.vd@gmail.com

Irina A. Mednova, Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>
irinka145@yandex.ru

Alexander N. Kornetov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Psychology and Behavioral Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>
alkornetov@gmail.com

Svetlana A. Ivanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Head of Laboratory, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>
ivanovaniipz@gmail.com

Авторы заявляют, что представленные в статье материалы не имеют оснований для реального или потенциального конфликта интересов.
There is no conflict of interests.

Дата поступления 07.04.2021
Received 07.04.2021

Дата рецензии 01.09.2021
Revised 01.09.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021

© И.А. Лапин, Т.А. Рогачева, А.А. Митрофанов,
С.Н. Мосолов, 2021

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
УДК 612.822.3; 616.895.4; 613.96; 613.99
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-61-75>

Депрессии со смешанными чертами (по DSM-5): отличительные показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя

Игорь А. Лапин¹, Татьяна А. Рогачева¹, Андрей А. Митрофанов², Сергей Н. Мосолов^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия

²Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Игорь Александрович Лапин, igor_lapin@mail.ru

61

Резюме

Обоснование: нейрональные корреляты депрессии со смешанными чертами (по DSM-5) в состоянии покоя не изучены.

Цель исследования: определить показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя, отличающие больных с депрессией со смешанными чертами (по DSM-5) от пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых, а также проследить зависимость выделенных нейрофизиологических характеристик от диагностической принадлежности симптомокомплекса к биполярному аффективному расстройству II типа (БАР II) или к рекуррентному депрессивному расстройству (РДР). **Пациенты и методы:** на свободном от медикаментозной терапии фоне обследовано 80 пациентов с депрессиями со смешанными чертами (XD), из них 40 с БАР II (XB) и 40 с РДР (XR). Группу сравнения составили 80 больных с депрессиями без смешанных черт (TD), из них 40 с БАР II типа и 40 с РДР (TR), а также 80 здоровых испытуемых (N). Изучаемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. В работе использовались клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы исследования. По критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок были проанализированы параметры мнимой когерентности (по модулю) стандартных частотных диапазонов (дельта (δ) — 0,5–4 Гц, тета (θ) — 4–8 Гц, альфа (α) — 8–13 Гц, бета-1 (β_1) — 13–20 Гц, бета-2 (β_2) — 20–30 Гц, гамма (γ) — 30–45 Гц) между парами 14 накожных стандартных отведений ЭЭГ (по системе «10–20») в трех (XD, TD и N), а затем в пяти (XB, XR, TB, TR и N) группах сравнения. Post-hoc-анализ проводился по U-критерию. Уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони.

Результаты: выделено три показателя: α -ICoh(C3-P4), β_1 -ICoh(C3-P3) и β_2 -ICoh(F3-C4). Для всех трех параметров значения Н-критерия по фактору «Группа» ($n = 3$ и $n = 5$) были высоко достоверными. При этом α -ICoh(C3-P4) — XD = TD, XD < N, TD < N; β_1 -ICoh(C3-P3) — XD < TD, XD < N; TD < N; β_2 -ICoh(F3-C4) — XD > TD; XD > N, TD > N. Группы пациентов с XD в рамках РДР и БАР II типа значимо различались по показателю β_1 -ICoh(C3-P3) — XR > XB. На уровне статистических тенденций при БАР II типа — XB > TB по α -ICoh(C3-P4), а при РДР — XR > TR по β_2 -ICoh(F3-C4). **Заключение.** Таким образом, депрессия со смешанными чертами может рассматриваться в терминах дисфункциональных взаимодействий левых лобных, двусторонних центральных и теменных корковых зон, зависящих от диагностической принадлежности депрессивного симптомокомплекса и отражающих нарушения автоматической и произвольной регуляции эффекта, когнитивные и поведенческие изменения.

Ключевые слова: депрессия, биполярное расстройство, смешанные черты, ЭЭГ, когерентный анализ, мнимая когерентность, синхронизация с задержкой фазы

Для цитирования: Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А., Мосолов С.Н. Депрессии со смешанными чертами (по DSM-5): отличительные показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя. *Психиатрия*. 2021;19(4):61–75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-61-75>

RESEARCH

УДК 612.822.3; 616.895.4; 613.96; 613.99

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-61-75>

Depression with Mixed Features (for DSM-5): Distinguishing Indicators Imaginary Coherence EEG Rest

Igor A. Lapin¹, Tatyana A. Rogacheva¹, Andrew A. Mitrofanov², Sergey N. Mosolov^{1,3}

¹National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Igor A. Lapin, igor_lapin@mail.ru

Summary

Background: The neuronal correlates of depression with mixed traits (according to DSM-5) at rest have not been studied. **Objective:** to determine the indicators of imaginary coherence of EEG-rest, which distinguish patients with depression with mixed

features (according to DSM-5) from patients with depression without mixed features and healthy subjects, and also to trace the dependence of the identified neurophysiological characteristics on the diagnostic belonging of the symptom complex to bipolar II type or recurrent depressive disorder. **Patients and methods:** on a background free from drug therapy, 80 patients with depression with mixed features (XD; $n = 40$ — with bipolar II disorder (XB) and $n = 40$ — with recurrent depressive disorder (XR)), 80 patients with depression without mixed traits (TD; $n = 40$ — for bipolar II type (TB) and $n = 40$ — for recurrent depressive disorder (TR), as well as 80 healthy subjects (N). The study groups were matched by sex and age. The study used clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological and statistical research methods. According to the Kruskal-Wallis criterion for independent samples the parameters of imaginary coherence (modulo) of standard frequency ranges (delta (δ) — 0.5–4 Hz, theta (θ) — 4–8 Hz, alpha (α) — 8–13 Hz, beta-1 (β_1) — 13–20 Hz, beta-2 (β_2) — 20–30 Hz, gamma (γ) — 30–45 Hz) between pairs of 14 cutaneous standard EEG derivations (according to the "10–20" system) in three (XD, TD and N), and then in five (XB, XR, TB, TR and N) comparison groups. Post-hoc analysis was performed using the U-test. The significance level was adjusted according to the Bonferroni correction. **Results:** three indicators were identified: α -ICoh(C3-P4), β_1 -ICoh(C3-P3) and β_2 -ICoh(F3-C4). For all three parameters, the H-test values for the "Group" factor ($n = 3$ and $n = 5$) were highly significant. In this case, α -ICoh(C3-P4) — XD = TD, XD < N, TD < N; β_1 -ICoh(C3-P3) — XD < TD, XD < N; TD < N; β_2 -ICoh(F3-C4) — XD > TD; XD > N, TD > N. The groups of patients with XD within the framework of recurrent depressive and bipolar II disorders significantly differed in terms of β_1 -ICoh(C3-P3) — XR > XB. At the level of statistical trends, in type II bipolar disorder — XB > TB according to α -ICoh(C3-P4), and in recurrent depressive disorder — XR > TR according to β_2 -ICoh(F3-C4). **Conclusion.** Thus, depression with mixed features can be considered in terms of dysfunctional interactions of the left frontal, bilateral central and parietal cortical zones, depending on the diagnostic affiliation of the depressive symptom complex and reflecting violations of automatic and voluntary regulation of affect, cognitive and behavioral changes.

Keywords: depression, bipolar disorder, mixed features, EEG, coherent analysis, imaginary coherence, lagged functional connectivity

For citation: Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A., Mosolov S.N. Depression with Mixed Features (for DSM-5): Distinguishing Indicators Imaginary Coherence EEG Rest. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2021;19(4):61-75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-61-75>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на очевидные успехи нейробиологического направления в психиатрии, нейрофизиологические корреляты ряда психических расстройств недостаточно изучены, к таковым можно отнести и аффективные расстройства. В отличие от классического крепелиновского подхода в современных классификациях существует четкое диагностическое разделение биполярного аффективного расстройства (БАР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), подтверждаемое рядом существенных клинических и биологических различий, включая генетические, нейрофизиологические и реакцию на терапевтические вмешательства, в том числе нормотимическую терапию [1, 2]. Распространение концепции расстройств биполярного спектра в последнее время позволило выделить промежуточные и переходные формы, ранее занимавшие пространство нарушений депрессивного спектра. К ним, в частности, стали относить БАР II типа, протекающее с преобладанием депрессивных faz и более редкими гипоманиями [3], а также депрессивные эпизоды с отдельными маниакальными симптомами, так называемые смешанные депрессии (XD), которые отличаются от традиционных смешанных состояний в понимании Вейганда и Крепелина [4–6]. Введение в новой американской классификации DSM-5 уточняющего спецификатора «смешанные черты» (mixed specifier) еще более усложнило проблему, поскольку традиционно рассматриваемые в рамках БАР смешанные эпизоды, требующие одновременного наличия минимум в течение одной недели критериев как маниакального, так и депрессивного эпизодов, были упразднены и введены понятия смешанной мании и депрессии со смешанными

чертами (XD) с набором отдельных контрполлярных симптомов [7]. Это привело к тому, что XD могут теперь диагностироваться не только при БАР, но и в рамках большого депрессивного расстройства, т.е. при РДР. В соответствии с критериями DSM-5 XD диагностируется при наличии выполненных критерии депрессивного эпизода с тремя и более симптомами противоположной полярности [7]: повышением настроения, повышенной самооценкой, снижением потребности во сне, полетом идей, речевым напором, увеличением энергии, участием в мероприятиях, которые приятны на данный момент, но могут иметь потенциально серьезные последствия (чрезмерное употребление алкоголя или других психоактивных веществ, сексуальная неосторожность, импульсивные расходы, бездумные инвестиции в бизнес и т.д.). У таких пациентов отмечаются худшие функциональные исходы [6], более высокий риск суицидального поведения [8–10], частая коморбидность с другими психическими и соматическими расстройствами, включая метаболические нарушения [3, 11], склонность к агрессии [3, 11], аффективную лабильность [12], более частые и тяжелые депрессивные эпизоды с тенденцией к хронификации [13–15], формирование зависимости от психоактивных веществ [16, 17] и терапевтическая резистентность к стандартной тимоаналептической терапии [18, 19]. Вопрос о том, являются ли такие эпизоды у пациентов с диагнозом РДР достаточными для отнесения их к расстройствам биполярного спектра остается открытым и, несмотря на очевидные различия в эффективности терапевтических подходов [20–22], требует поиска общих биологических маркеров с БАР. Однако на сегодняшний день имеются лишь единичные работы, направленные на поиск нейрональных коррелятов XD. Так, D.E. Fleck

и соавт. [23], основываясь на незначительной когорте испытуемых, прошедших фМРТ, пришли к выводу, что XD характеризуется гиперактивностью миндалины и префронтальной коры (ПФК) при выполнении задания «*go/no-go*». M.A. Cerullo и соавт. [24] при выполнении пациентами с манией/смешанным эпизодом заданий на концентрацию внимания на эмоциональных образах выявили корреляции фМРТ-сигнала между правой миндалиной и левой нижней лобной извилиной. Нейрофизиологических исследований, сравнивающих XD у пациентов с БАР и РДР, не проводилось. Более того, XD как очерченная клиническая категория должна иметь свои характерные дисфункциональные следы в нейрональных сетях не только при нагрузках, но и в состоянии покоя, причем нейрофизиологические характеристики могут различаться в зависимости от принадлежности расстройства к БАР или к РДР. Данная гипотеза диктует необходимость изучения феномена в состоянии покоя с помощью технических средств, позволяющих оценить пространственно-временные соотношения работы различных кортикальных систем обработки информации с высоким временным разрешением. К подобным методам, в частности, относится когерентный анализ ЭЭГ. При этом как меру функционального взаимодействия различных корковых зон информативнее использовать не комплексную функцию когерентности, а только ее «минимую» часть [25], учитывающую синаптическую задержку и время, необходимое для передачи возбуждения по проводящим путям (так называемый «фазовый сдвиг»), исключив из расчетов мгновенное проведение, связанное с электропроводностью межклеточного вещества («объемную проводимость»).

Цель исследования: определить показатели минимой когерентности ЭЭГ покоя, отличающие больных с депрессией со смешанными чертами (по DSM-5) от пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых, а также проследить зависимость выделенных нейрофизиологических характеристик от диагностической принадлежности симптомокомплекса к биполярному аффективному расстройству II типа или к рекуррентному депрессивному расстройству.

Пациенты и методы: обследованы 160 пациентов. 80 с депрессиями со смешанными чертами (XD) в рамках:

- рекуррентного депрессивного расстройства (XR; F33.11 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $32,9 \pm 10,6$ года; возраст начала заболевания $22,5 \pm 8,3$ года; продолжительность болезни $9,7 \pm 5,4$ года; число эпизодов $6,6 \pm 7,5$; средняя продолжительность эпизодов $4,7 \pm 3,6$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $19,7 \pm 8,1$);
- биполярного расстройства II типа (XB; F31.6 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $27,7 \pm 8,4$ года; возраст начала заболевания $21,4 \pm 7,8$ года; продолжительность болезни $6,5 \pm 7,1$ года; число эпизодов $10,1 \pm 12,2$; средняя продолжительность эпизодов

$3,4 \pm 2,3$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $16,8 \pm 5,7$).

80 больных с депрессиями без смешанных черт (TD) при:

- рекуррентном депрессивном расстройстве (TR; F33.11 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $29,4 \pm 10,2$ года; возраст начала заболевания $22,4 \pm 9,6$ года; продолжительность болезни $7,2 \pm 6,3$ года; число эпизодов $5,9 \pm 9,4$; средняя продолжительность эпизодов $3,8 \pm 2,1$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $17,8 \pm 4,3$);
- биполярном расстройстве II типа (TB; F31.31 по МКБ-10; $n = 40$; 20 женщин и 20 мужчин, средний возраст $27,4 \pm 8,1$ года; возраст начала заболевания $21,9 \pm 6,7$ года; продолжительность болезни $4,8 \pm 3,7$ года; число эпизодов $9,8 \pm 10,1$; средняя продолжительность эпизодов $3,5 \pm 3,2$ мес.; средний балл текущего эпизода по HDRS — $19,1 \pm 3,4$).

Группу контроля составили 80 здоровых испытуемых (40 женщин и 40 мужчин) без наследственной отягощенности по психической патологии (средний возраст $28,2 \pm 5,1$ года).

Изучаемые группы были сопоставимы по полу, возрасту ($H = 5,612, p = 0,315$), возрасту начала заболевания ($H = 0,743, p = 0,982$).

Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1964 г., ее пересмотренному варианту 2013 г. и было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 25/4 от 21.01.2019).

Критерии включения в исследование: наличие депрессивного расстройства средней степени тяжести в структуре рекуррентного депрессивного расстройства и биполярного аффективного расстройства II типа, праворукость оцениваемая от +24 до +9 баллов по опроснику латеральных признаков M. Annett [26], отсутствие терапии психотропными препаратами в течение четырех недель до включения в исследование (больные обследовались при обращении в клинику в связи с ухудшением психического состояния, связанного с самостоятельной отменой поддерживающей терапии).

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, пациенты с психотическими и психоорганическими нарушениями, острой либо декомпенсированной хронической соматической патологией, синдромом зависимости от психоактивных веществ.

Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический, электроэнцефалографический, статистический. Дизайн исследования попарочный, пациенты обследовались однократно и последовательно включались в исследование согласно критериям включения и невключения. Равные по численности и половому составу группы формировались, по мере поступления больных в клинику за период

с 09.2017 по 08.2021 г. Как только та или иная группа достигала нужной величины ($n = 40$) и соотношения мужчин/женщин — 50/50 (20 муж. и 20 жен.), набор в нее прекращался.

Медицинский и психиатрический анамнез собирали у пациентов и их родственников систематически и последовательно с помощью интервью и полуструктурированных клинических оценок. Клинико-психопатологическая оценка состояния проводилась с использованием краткого структурированного диагностического интервью (MINI 7.0.2) для DSM-5 и дополнительного модуля MINI — «MDD» [27]. Пациентов оценивали по шкалам депрессии (HDRS-17) [28] и тревоги (HARS) [29] Гамильтона, выраженная смешанность черт оценивалась по (соответствующим критериям DSM-5) пунктам «Клинико-административной шкалы мании» (CARS-M) [30].

Всем лицам, включенным в исследование, проводилось электроэнцефалографическое исследование. ЭЭГ записывали в состоянии спокойного бодрствования на протяжении 5 мин с помощью аппаратно-программного комплекса для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (производства ООО НМФ «Статокин», Россия; <http://statokyn.ru>) с частотой дискретизации 500 Гц, полосой пропускания от 0,5 до 45 Гц, сетевой фильтр — 50 Гц. Запись ЭЭГ осуществляли монополярно, от 14 стандартных отведений (при импедансе ниже 5 кОм), расположенных накожно в соответствии с международной системой «10–20», от симметричных лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передних височных (F7, F8), средних височных (T3, T4) и задних височных (T5, T6) корковых зон (четные каналы — отведения от корковых зон правого полушария, нечетные — левого). Референтным электродом служили объединенные ушные электроды. Все фрагменты записи с артефактами фиксировались при визуальном анализе и вырезались, т.е. исключались из последующего анализа. Математический анализ ЭЭГ осуществляли при помощи системы «Brainsys» (Россия; <http://statokyn.ru>, автор и разработчик А.А. Митрофанов). Для всех испытуемых, включенных в исследование, по каждой паре из 14 отведений в стандартных частотных диапазонах (дельта (δ) — 0,5–4 Гц, тета (θ) — 4–8 Гц, альфа (α) — 8–13 Гц, бета-1 (β_1) — 13–20 Гц, бета-2 (β_2) — 20–30 Гц, гамма (γ) — 30–45 Гц) были рассчитаны показатели «мнимой» когерентности. Мнимая когерентность — это часть комплексной функции когерентности, вычисляемая из квадратурной составляющей взаимной спектральной мощности двух процессов (т.е. учитывающая фазовый сдвиг). По существу, это коэффициент корреляции Пирсона между двумя каналами ЭЭГ, отфильтрованный в заданной полосе частот, но при этом один из них сдвинут на $\pi/2$ [25]. По сравнению с другими видами связности, эта мера когерентности устойчива к нейрофизиологическим артефактам и минимально зависит от низкого пространственного разрешения [31, 32]. Синоним

мнимой когерентности — синхронизация с задержкой фазы (англ. lagged phase synchronization или lagged functional connectivity). Поскольку мнимая когерентность оценивается от -1 до 1, а значения, близкие к -1, также отражают высокую функциональную связанность, для анализа функциональных взаимодействий различных корковых зон использовали модуль нативных значений (ICoh).

Нормальность распределения показателей мнимой когерентности и данных психометрических методов исследования была проверена графическими методами, а также с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка и признана не соответствующей распределению Гаусса (значения теста Колмогорова–Смирнова — $p < 0,2$; Шапиро–Уилка — $p < 0,05$), поэтому для анализа использовались методы непараметрической статистики. Основной анализ проводился по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, оценивающему равенство медианных значений ненормально распределенного количественного признака в трех и более сравниваемых группах. Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони. Для выявления клинических соответствий ЭЭГ-показателей мы использовали U-критерий Манна–Уитни и корреляционный анализ Спирмена с поправкой Бонферрони. Данные анализировались с помощью IBM Statistica10.0 for Windows.

На первом этапе исследования по H-критерию были проанализированы межгрупповые различия нейрофизиологических показателей по трем группам сравнения: XD, TD и N. Достоверные различия выбирались отдельно по каждому частотному диапазону ЭЭГ с учетом поправки на множественность сравнений. Post-hoc-анализ проводился по U-критерию. Критический уровень значимости согласно поправке Бонферрони при этом составил 0,00009 ((14*13)/2(пар)*6(диапазонов)) = 546 значений). Данный порог преодолели три показателя.

На втором этапе оценивались различия выделенных трех ЭЭГ-показателей в зависимости от диагностической принадлежности симптомокомплекса. То есть по H-критерию анализировались межгрупповые различия ЭЭГ-показателей по пяти группам сравнения: XR, XB, TR, TB и N. Апостериорные сравнения проводились по U-критерию. Критический уровень значимости при этом составил 0,0033 (три показателя, пять групп сравнений).

Далее по всей выборке обследованных депрессивных больных (XD + TD; $n = 160$) по U-критерию и при помощи корреляционного анализа (по Спирмену) были прослежены клинические соответствия каждой из нейрофизиологических переменных. При этом критический уровень значимости согласно поправке Бонферрони для U-критерия составил 0,0016 (30 показателей), для корреляционного анализа — 0,0013 (18 показателей HDRS + 15 HARS + 7 пунктов CARS-M = 40).

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа показателей мнимой когерентности (по модулю) по критерию Краскела–Уоллиса у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Table 1. Results of the Comparative analysis of imaginary coherence indicators (modulo) according to the Kruskal–Wallis criterion in patients with mixed depression according to DSM-5, patients with depression without mixed traits and healthy subjects

Показатель/Sign	Значения H-критерия по фактору «Группа» (n = 3)/Values of H-criterion by factor "Group" (n = 3), (H) p	Межгрупповые сравнения/Intergroup comparisons, (Z) p		
		XD and TD	XD and N	TD and N
α -ICoh(C3-P4)	(58,918) 0,00000*	XD = TD (1,148) 0,25079	XD < N (5,716) 0,00000*	TD < N (7,417) 0,00000*
β_1 -ICoh(C3-P3)	(91,972) 0,00000*	XD < TD (2,903) 0,00369	XD < N (7,842) 0,00000*	TD < N (8,630) 0,00000*
β_2 -ICoh(F3-C4)	(27,526) 0,00000*	XD > TD (3,992) 0,00006*	XD > N (5,206) 0,00000*	TD > N (2,017) 0,04366

Примечание: XD — группа больных со смешанными депрессиями по DSM-5 (n = 80); TD — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт (n = 80); N — группа здоровых испытуемых (n = 80); H — критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок. Post-hoc-анализ проводился по У-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; *уровень значимости < 0,00009 согласно поправке Бонферрони.

Notes: XD — a group of patients with mixed depression according to DSM-5 (n = 80); TD — a group of patients with depression without mixed features (n = 80); N — a group of healthy subjects (n = 80), H is Kruskal's test. Wallis for independent samples. Post-hoc analysis was carried out according to the U-test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * significance level < 0.00009 according to Bonferroni's correction.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По критерию Краскела–Уоллиса выделены три показателя мнимой когерентности, значимые для различия больных со смешанными депрессиями, пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых: модуль мнимой альфа-когерентности между левым центральным и правым теменным отведениями ЭЭГ, модуль мнимой бета-1-когерентности между левыми центральным и теменным отведениями и модуль мнимой бета-2-когерентности между левым лобным и правым центральным отведениями. Для всех

трех ЭЭГ-показателей значения H-критерия по фактору «Группа» (n = 3) были высоко достоверными (табл. 1, рис. 1 и 2).

Выделенные нейрофизиологические показатели зависели от диагностической принадлежности XD. Так, группы пациентов с XD в рамках рекуррентного депрессивного и биполярного расстройства II типа значимо различались по показателю β_1 -ICoh(C3-P3), значения последнего у больных со смешанной депрессией в рамках БАР были ниже, чем у пациентов со смешанной депрессией при РДР (табл. 2, рис. 3).

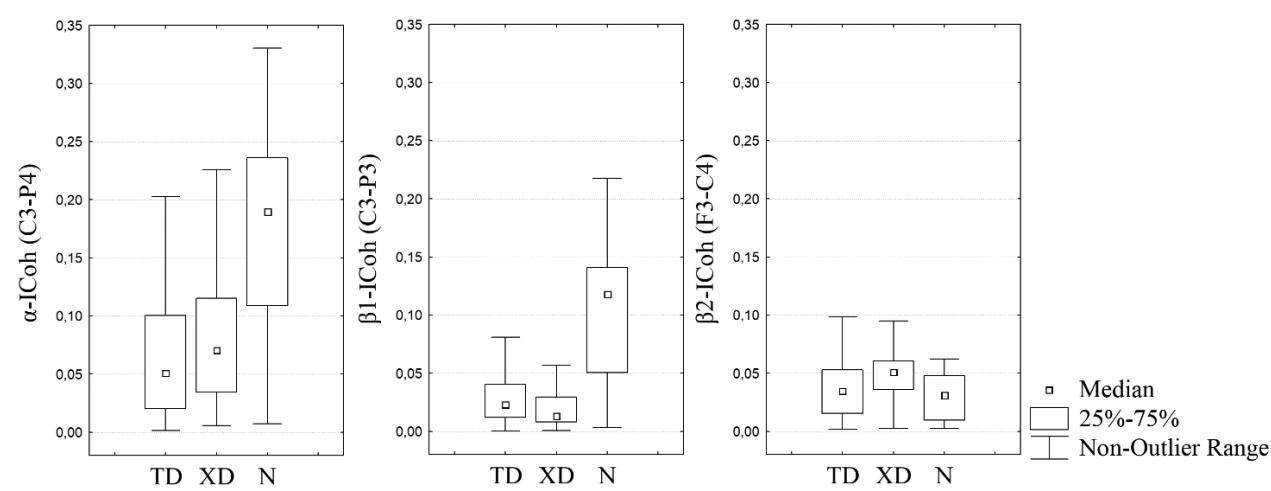


Рис. 1. Медианы с квартилями показателей мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Примечание: XD — группа больных со смешанными депрессиями по DSM-5 (n = 80); TD — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт (n = 80); N — группа здоровых испытуемых (n = 80)

Fig. 1. Medians with quartiles of imaginary coherence indices (modulo) in patients with mixed depression according to DSM-5, depression without mixed traits, and healthy subjects

Notes: XD is a group of patients with mixed depression according to DSM-5 (n = 80), TD is a group of patients with depression without mixed features (n = 80), N is a group of healthy subjects (n = 80)

Таблица 2. Сравнительный анализ величин мнимой β 1-когерентности (по модулю) между центральным и теменным отведениями ЭЭГ левого полушария у пациентов с депрессиями со смешанными чертами (по DSM-5) в рамках биполярного расстройства II типа и рекуррентного депрессивного расстройства, больных с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Table 2. Comparative analysis of the values of imaginary β 1-coherence (in modulus) between the central and parietal leads EEG of the left hemisphere in patients with depression with mixed features according to DSM-5 in the framework of bipolar II and recurrent depressive disorders, patients with depression without mixed features and healthy subjects

β 1-ICoh(C3P3) H = 98,727 <i>p</i> = 0,0000*	XB <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	XR <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	TB <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	TR <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	N <i>n</i> = 80 (Z) <i>p</i>
XB	—	XB < XR (3,23) 0,0012*	Ns	XB < TR (4,13) 0,0000*	XB < N (7,71) 0,0000*
XR	XB < XR (3,23) 0,0012*	—	Ns	Ns	XR < N (4,13) 0,0000*
TB	Ns	Ns	—	Ns	TB < N (5,37) 0,0000*
TR	XB < TR (4,13) 0,0000*	Ns	Ns	—	TR < N (8,53) 0,0000*
N	XB < N (7,71) 0,0000*	XR < N (4,13) 0,0000*	TB < N (5,37) 0,0000*	TR < N (8,53) 0,0000*	—

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства II типа; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых. Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; * уровень значимости с учетом поправки Бонферрони < 0,0033; Ns — *p* > 0,05.

Notes: XB — a group of patients with depression with mixed features within the framework of bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of a recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed traits with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N — a group of healthy subjects. Differences between groups were assessed using the Kruskal-Wallis test (H) for independent samples, Post-hoc analysis was performed using the U-test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * the level of significance, taking into account the Bonferroni correction < 0.0033; Ns — *p* > 0.05.

Пациенты с депрессиями со смешанными чертами в рамках БАР отличались от больных с депрессиями, не выполнившими критерии DSM-5 для смешанной депрессии, более высокими показателями α -ICoh(C3–P4), однако значимость выявленных различий (*p* = 0,0389) была ниже критического уровня, составляющего (с учетом поправки Бонферрони) < 0,0033 (табл. 3, рис. 3).

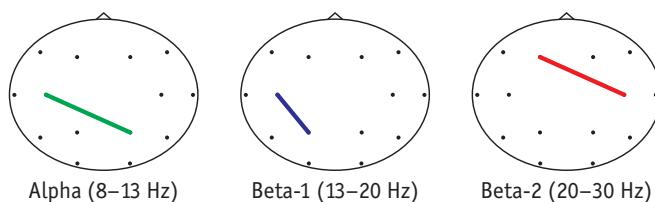
При РДР пациенты с депрессиями со смешанными чертами отличались от больных с депрессиями без смешанных черт более высокими значениями β 2-ICoh(F3–C4), однако значимость выявленных различий (*p* = 0,005) была ниже критического уровня, составляющего (с учетом поправки Бонферрони) < 0,0033 (табл. 4, рис. 3).

Прослежены взаимосвязи выделенных нейрофизиологических переменных с выраженностью

отдельных смешанных черт и рядом клинических сопровождающих депрессивного симптомокомплекса.

Так, α -ICoh(C3–P4) была выше у лиц с множественными конфликтами с микроокружением, пациентов с дисгармонией воспитания по типу излишней строгости или гипоопеки (табл. 5).

β 1-ICoh(C3–P3) положительно коррелировала с интенсивностью бессонницы (по HDRS пункт 5) и выраженной общей соматической симптоматикой (HDRS пункт 13). Обратные корреляции параметра обнаружены с выраженной речевого напора (CARS-M пункт 4), полета идей (CARS-M пункт 5), повышения энергии (CARS-M пункт 9), снижения потребности во сне (CARS-M пункт 8) и психомоторного возбуждения (по HDRS пункт 9). То есть чем больше снижение β 1-ICoh(C3–P3), тем меньше выраженность бессонницы,



- XD > TD; XD > N; TD > N
- XD = TD; XD < N; TD < N
- XD < TD; XD < N; TD < N

Рис. 2. Различия мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Fig. 2. Differences in apparent coherence (modulo) in patients with mixed depression according to DSM-5, patients with depression without mixed traits, and healthy subjects

Таблица 3. Сравнительный анализ величин мнимой α -когерентности (по модулю) между левым центральным и правым теменным отведениями ЭЭГ у пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного аффективного расстройства II типа и рекуррентного депрессивного расстройства, у больных с депрессиями без смешанных черт и у здоровых испытуемых

Table 3. Comparative analysis of the values of imaginary α -coherence (modulo) between the left central and right parietal leads EEG in patients with depression with mixed features in the framework of bipolar disorder II and recurrent depressive disorder, in patients with depression without mixed features and healthy subjects

α -ICoh(C3-P4) H = 61,499 <i>p</i> = 0,0000*	XB <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	XR <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	TB <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	TR <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	N <i>n</i> = 80 (Z) <i>p</i>
XB	–	Ns	XB > TB (2,07) 0,0389	Ns	XB < N (4,82) 0,0000*
XR	Ns	–	Ns	Ns	XR < N (4,42) 0,0000*
TB	XB > TB (2,07) 0,0389	Ns	–	Ns	TB < N (5,81) 0,0000*
TR	Ns	Ns	Ns	–	TR < N (6,87) 0,0000*
N	XB < N (4,82) 0,0000*	XR < N (4,42) 0,0000*	TB < N (5,81) 0,0000*	TR < N (6,87) 0,0000*	–

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства типа II; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых. Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, Post-hoc-анализ проводился по У-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; * уровень значимости с учетом поправки Бонферрони < 0,0033; Ns — *p* > 0,05.

Notes: XB — a group of patients with depression with mixed features within the framework of bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of a recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed traits with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N — a group of healthy subjects. Differences between groups were assessed using the Kruskal–Wallis test (H) for independent samples, Post-hoc analysis was performed using the U test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * the level of significance, taking into account the Bonferroni correction < 0.0033; Ns — *p* > 0.05.

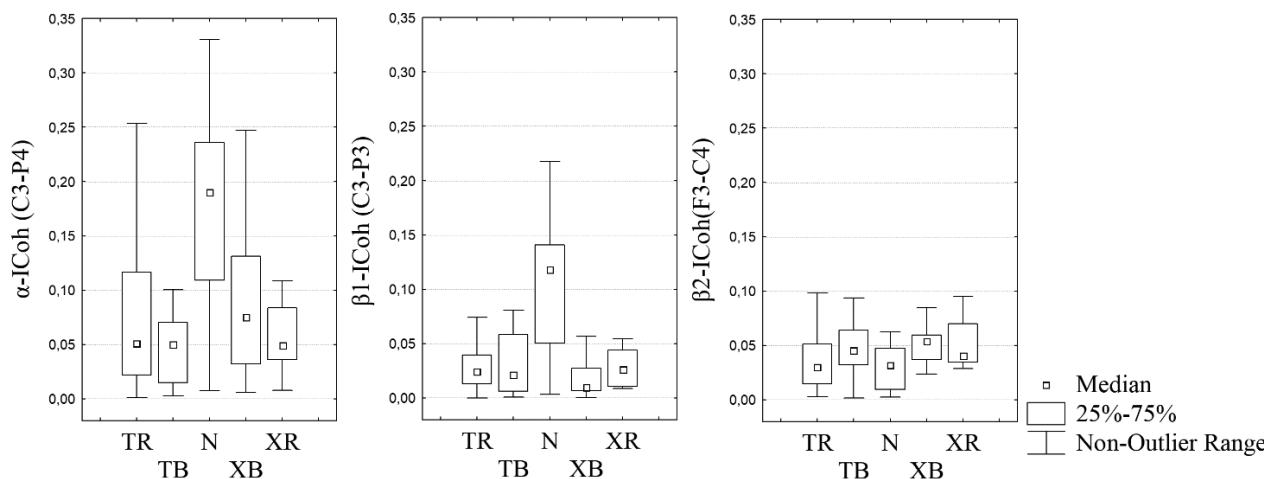


Рис. 3. Медианы с квартилями мнимой когерентности (по модулю) у больных со смешанными депрессиями по DSM-5, депрессиями без смешанных черт при биполярном II типа и рекуррентном депрессивном расстройствах и здоровых испытуемых

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства типа II; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых

Fig. 3. Medians with quartiles of imaginary coherence (modulo) in patients with mixed depression according to DSM-5, depression without mixed traits in bipolar II type and recurrent depressive disorders, and healthy subjects

Notes: XB is a group of patients with depression with mixed features within the framework of bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed features with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N — a group of healthy subjects.

Таблица 4. Сравнительный анализ величин мнимой β_2 -когерентности (по модулю) между левым лобным и правым центральным отведениями ЭЭГ у пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного аффективного расстройства II типа и рекуррентного депрессивного расстройства, у больных с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых

Table 4. Comparative analysis of the values of imaginary β_2 -coherence (modulo) between the left frontal and right central EEG leads in patients with depression with mixed features within the framework of bipolar II and recurrent depressive disorders, patients with depression without mixed features, and healthy subjects

β_2 -ICoh(F3-C4) H = 30,722 <i>p</i> = 0,0000*	XB <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	XR <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	TB <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	TR <i>n</i> = 40 (Z) <i>p</i>	N <i>n</i> = 80 (Z) <i>p</i>
XB	—	Ns	Ns	XB > TR (3,81) 0,0001*	XB > N (4,9) 0,0000*
XR	Ns	—	Ns	XR > TR (2,81) 0,0050	XR > N (3,12) 0,0018
TB	Ns	Ns	—	Ns	TB > N (2,68) 0,0073
TR	XB > TR (3,81) 0,0001*	XR > TR (2,81) 0,0050	Ns	—	Ns
N	XB > N (4,9) 0,0000*	XR > N (3,12) 0,0018	TB > N (2,68) 0,0073	Ns	—

Примечания: XB — группа больных с депрессиями со смешанными чертами в рамках биполярного расстройства типа II; XR — группа пациентов с депрессиями со смешанными чертами в рамках рекуррентного депрессивного расстройства; TB — группа больных с депрессиями без смешанных черт при биполярном расстройстве типа II; TR — группа пациентов с депрессиями без смешанных черт при рекуррентном депрессивном расстройстве; N — группа здоровых испытуемых. Различия между группами оценивались по критерию Краскела–Уоллиса (H) для независимых выборок, Post-hoc-анализ проводился по U-критерию, уровень значимости корректировался согласно поправке Бонферрони; * уровень значимости с учетом поправки Бонферрони < 0,0033; Ns — *p* > 0,05.

Notes: XB is a group of patients with depression with mixed features within the framework of bipolar type II disorder; XR — a group of patients with depression with mixed features within the framework of a recurrent depressive disorder; TB — a group of patients with depression without mixed traits with bipolar type II disorder; TR — a group of depressed patients without mixed traits in recurrent depressive disorder; N is a group of healthy subjects. Differences between groups were assessed using the Kruskal–Wallis test (H) for independent samples, Post-hoc analysis was performed using the U test, the level of significance was corrected according to the Bonferroni correction; * the level of significance, taking into account the Bonferroni correction < 0.0033; Ns — *p* > 0.05.

Таблица 5. Клинические соответствия (по U-критерию) мнимой α -когерентности (по модулю) между левым центральным и правым теменным отведениями ЭЭГ у больных с депрессиями

Показатель α -ICoh(C3-P4)/Indicator α -ICoh(C3-P4)	U (Z)	<i>p</i>
Излишняя строгость в воспитании/Excessive rigor in education	3542,0 (-4,074)	0,0000*
Гипоопека/Hypo-care	1436,0 (-2,723)	0,0062
Множественные (> 5 в неделю) конфликты с микроокружением/Multiple (> 5 per week) conflicts with the microenvironment	1428,0 (-3,753)	0,0000*

Примечание: * уровень значимости ≤ 0,0016 согласно поправке Бонферрони.

Notes: * significance level ≤ 0.0016, according to Bonferroni's correction.

соматических симптомов, а выше интенсивность указанных смешанных черт и психомоторного возбуждения (табл. 6).

Значения β_1 -ICoh(C3-P3) были выше у больных с клиникой психомоторной заторможенности ($U = 80,0$ — $Z = 2,865$ — *p* = 0,0044 при критическом уровне значимости согласно поправке Бонферрони < 0,0016).

β_2 -ICoh(F3-C4) положительно коррелировала с раздражительностью и гневливостью (по CARS-M пункт 2), отрицательно — с поздней бессонницей (HDRS — 6) и соматическими проявлениями тревоги (HDRS — 11). То есть чем больше значения параметра, тем выше раздражительность и гневливость у больного, а меньше выраженная постсомнических нарушений и соматических проявлений тревоги (табл. 7).

β_2 -ICoh(F3-C4) была выше у лиц с наследственной отягощенностью по расстройствам личности, больных с клиникой депрессии с атипичными чертами, биполярным аффективным расстройством, курящих, конфликтных лиц, чем у пациентов без указанных клинических особенностей (табл. 8).

В целом можно говорить, что выделенный электроэнцефалографический паттерн смешанной депрессии был ассоциирован с клиникой биполярного аффективного расстройства с психомоторным возбуждением, раздражительностью/гневливостью, включаями атипичных черт, множественными конфликтами с микроокружением, табакокурением, относительно небольшой выраженностью соматических проявлений тревоги и бессонницы (снижение потребности во сне контрастирует с бессонницей), наследственной

Таблица 6. Корреляционный анализ (по Спирмену) мнимой β_1 -когерентности (по модулю) между центральным и теменным отведениями ЭЭГ левого полушария с клиническими показателями у больных с депрессиями**Table 6.** Correlation analysis (according to Spearman) of imaginary β_1 -coherence (modulo) between the central and parietal leads EEG of the left hemisphere in patients with depression

Показатель β_1 -ICoh(C3-P3)/Indicator β_1 -ICoh (C3-P3)	R	p
Речевой напор по CARS-M пункт 4/Speech pressure — CARS-M point 4	-0,159	0,0053
Полет идей по CARS-M пункт 5/Flight of ideas — CARS-M point 5	-0,173	0,0024
Повышение энергии по CARS-M пункт 9/Energy boost — CARS-M point 7	-0,206	0,0000*
Снижение потребности во сне по CARS-M пункт 8/Decrease need for sleep — CARS-M point 8	-0,192	0,0012*
Средняя бессонница (HDRS пункт 5)/Medium insomnia (HDRS item 5)	0,171	0,0071
Психомоторное возбуждение (HDRS пункт 9)/Psychomotor agitation (HDRS clause 9)	-0,174	0,0063
Общие соматические симптомы (HDRS пункт 13)/General somatic symptoms (HDRS clause 13)	0,177	0,0052

Примечание: * уровень значимости $\leq 0,0013$ согласно поправке Бонферрони.

Notes: * significance level ≤ 0.0013 according to Bonferroni's correction.

Таблица 7. Корреляционный анализ (по Спирмену) мнимой β_2 -когерентности (по модулю) между левым лобным и правым центральным отведениями ЭЭГ с клиническими показателями у больных с депрессиями**Table 7.** Correlation analysis (according to Spearman) of imaginary β_2 -coherence (modulo) between the left frontal and right central leads EEG with clinical parameters in patients with depression

Показатель β_2 -ICoh(F3-C4)/Indicator and β_2 -ICoh (F3-C4)	R	p
Раздражительность и гневливость (CARS-M пункт 2)/Irritability and anger (CARS-M item 2)	0,177	0,0054
Поздняя бессонница (HDRS пункт 6)/Late insomnia (HDRS item 6)	-0,171	0,0072
Соматическая тревога (HDRS пункт 11)/Somaticalarm (HDRS clause 11)	-0,175	0,0061

Примечание: * уровень значимости $\leq 0,0013$ согласно поправке Бонферрони.

Notes: * significance level ≤ 0.0013 according to Bonferroni's correction.

Таблица 8. Клинические соответствия (по U-критерию) мнимой β_2 -когерентности (по модулю) между левым лобным и правым центральным отведениями ЭЭГ у больных с депрессиями**Table 8.** Clinical correspondences (by U-criterion) of imaginary β_2 -coherence (modulo) between the left frontal and right central leads EEG in patients with depression

Показатель β_2 -ICoh(F3-C4)/Indicator β_2 -ICoh(F3-C4)	U (Z)	p
Наследственная отягощенность по расстройствам личности (со стороны родственников первой и второй линии родства)/Hereditary burden of personality disorders (from relatives of the first and second line of relationship)	3068,0 (-2,932)	0,0033
Множественные (> 5 /неделю) конфликты с микроокружением/Multiple (> 5 /week) conflicts with the microenvironment	1492,0 (-3,56)	0,0001*
Табакокурение/Tobacco smoking	3328,0 (-2,649)	0,0082
Клиника депрессии с атипичными чертами (по DSM-5)/Clinic of depression with atypical features (according to DSM-5)	4084,0 (-3,992)	0,0000*
Биполярное аффективное расстройство типа II (по DSM-5)Bipolar Affective Disorder Type II (DSM-5)	5260,0 (-3,17)	0,0021

Примечание: * уровень значимости $\leq 0,0016$, согласно поправке Бонферрони.

Notes: * significance level ≤ 0.0016 , according to Bonferroni's correction.

отягощенностью по расстройствам личности, гипопепкой и излишней строгостью в воспитании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в результате исследования удалось определить ряд нейрофизиологических переменных ЭЭГ покоя, отличающихся больных со смешанной депрессией (XD) от здоровых испытуемых (N), а также от пациентов с депрессиями, не соответствующими критериям DSM-5 для депрессии со смешанными чертами (TD). Профиль дисфункциональных взаимодействий при XD состоял из показателей мнимой альфа- и бета-когерентности.

Функциональная роль альфа- и бета-активности различна. Так, по современным представлениям, колебания альфа-диапазона, не имеющие фазовой синхронизации, играют роль «холостого хода» или торможения, в то время как высокая когерентность в альфа-полосе обнаруживается в корковых зонах при повышении их функциональной активности [33]. Синхронизированные по фазе альфа-колебания задействованы в обеспечении процессов внимания, кратковременной и долговременной памяти, а также во время осознанного восприятия и выполнения когнитивных задач [33]. Кроме того, они могут участвовать в нисходящей модуляции, влияя на активность вовлеченных в обработку информации корковых зонах и подкорковых образований

[34]. Противоположную динамику имеет когерентность в бета-полосе, связанная с поддержанием текущего устойчивого сенсомоторного и когнитивного состояния. По А.К. Engel, Р. Fries [35], бета-когерентность сильнее, если прогнозируется сохранение «статус-кво», если же в нейрональной системе предполагается изменение, то бета-когерентность снижается. В состоянии покоя повышение бета-когерентности характеризует функциональную активность дефолтной сети [35].

Прежде чем перейти к обсуждению результатов, необходимо отметить, что ЭЭГ, регистрируемая со скальпа (особенно в случае небольшого числа каналов, как в настоящей работе), имеет низкое пространственное разрешение, отражая активность многочисленных нейронных популяций как в корковых, так и в подкорковых отделах головного мозга. Однако метод обладает высочайшим временным разрешением, что обусловливает необходимость сопоставления полученных данных с результатами нейровизуализационных методов исследования, имеющих, наоборот, высокое пространственное, но низкое временное разрешение. Данное сопоставление повышает информативность, нивелируя недостатки обеих технологий, и позволяет формулировать более детализированные гипотезы патогенеза психических заболеваний.

Проведенное исследование показало, что в патогенезе ХД вовлечены кортикальные представительства, участвующие как в произвольной, так и в автоматической регуляции эмоций [36]. По мнению М.Л. Phillips и соавт. [37], вентромедиальные области ПФК вместе с миндалиной, островком иентральным полосатым телом составляют «центральную систему регуляции эмоций», ответственную за идентификацию эмоционально значимых стимулов, генерацию и непроизвольную регуляцию эмоциональных состояний. «Дорсальная система», включающая в себя латеральные префронтальные и теменные области коры, гиппокамп и дорсальные отделы поясной извилины, обеспечивает когнитивные процессы, такие как избирательное внимание, планирование, мониторинг производительности и произвольное регулирование эмоций [36].

Результаты данного исследования, указывающие на более высокую бета-2-связанность между левой лобной и правой центральной корой у пациентов с ХД, относительно ТД, согласуются с выводами недавнего исследования J. Wang и соавт. [37], направленного на поиск особенностей сетевого взаимодействия при БАР и РДР. Оказалось, что БАР отличается от РДР более ригидными взаимосвязями между дефолтной нейросетью и правосторонней частью центральной исполнительной сети. Раннее исследование S. Krüger и соавт. [38] указало на более сильный паттерн функциональной связанности в состоянии покоя в лобно-теменной и дефолтной сетях при БАР по сравнению с РДР. Сюда же следует отнести одно из немногих продольных исследований пациентов с БАР (в том числе и ХД), проведенное M.A. Cerullo и соавт. [24], в котором при предъявлении испытуемым в маниакальном/

смешанном эпизоде эмоциональных образов BOLD-сигнал от правой миндалины положительно коррелировал с сигналом от левой нижней лобной извилины, что, по мнению авторов, указывает на снижение префронтальной модуляции лимбических областей как часть патогенеза БАР и депрессии со смешанными чертами (ХД).

Положительные корреляции мнимой альфа-когерентности между С3- и Р4-отведениями ЭЭГ с клиническими признаками ХД согласуются с результатами исследования M. Martino и соавт. [39], в котором изучалась изменчивость амплитуды BOLD-сигнала состояния покоя при БАР с расчетом индекса нейрональной активности и баланса двух крупномасштабных сетей: сенсомоторной и дефолтной. Показано, что при маниакальном синдроме баланс между этими двумя сетями смещен в сторону сенсомоторной сети, клиническим выражением чего является смещение фокуса внимания с внутренних на внешние процессы и психомоторное возбуждение, а нейрофизиологическим — повышение связанности центральных корковых зон.

Наряду с эмоциональными и двигательными когнитивные нарушения оказываются важной характеристикой смешанных состояний; в частности, дефицит исполнительных функций может существенно затруднять повседневное функционирование. M.M. Rive и соавт. [40], изучив нейрональные корреляты нарушений исполнительного функционирования при депрессиях в рамках БАР и РДР, пришли к выводу, что для выполнения задач зрительно-пространственного планирования пациентам с БАР требуется более высокая теменная активность. Согласно предполагаемой физиологической роли альфа-когерентности [33] результаты данного исследования указывают на наличие у больных со смешанной депрессией снижения относительно нормы, но усиления, по сравнению с пациентами с депрессиями без смешанных черт, функционального взаимодействия правой теменной и левой центральной корковых зон. В свою очередь, сущность изменений в бета-1-полосе, согласно А.К. Engel, Р. Fries [35], может сводиться к гиперактивности (меньшей вовлеченности в «статус-кво») взаимодействий между теменной и центральной корой левого полушария у больных со смешанными депрессиями относительно пациентов с депрессиями без смешанных черт и здоровых испытуемых. По D. Ongür и соавт. [41], повышенная теменная активация напрямую коррелирует с тяжестью мании [41]. По мнению M.M. Rive и соавт. [40], повышенная теменная активность при БАР может быть компенсаторной, необходимой для поддержания относительно нормального когнитивного функционирования. Ситуация может быть более сложной и выходить за рамки компенсации чисто функциональных нарушений, поскольку недавние структурные исследования пациентов с БАР среди прочих обнаружили структурные изменения в задней части поясной извилины [42]. С другой стороны, исследования, сосредоточенные на выявлении сетевых взаимодействий,

объясняют наличие когнитивных нарушений при БАР изменениями связанности в двух крупномасштабных мозговых сетях — дефолтной и дорсальной сети внимания. В частности, R.O.Jr. Brady и соавт. [43] выявили, что функциональная связь между теменными и лобными узлами в дорсальной сети внимания при мании значительно выше, чем в эутизии при БАР или чем у здоровых испытуемых, а исследование R. Goya-Maldonado и соавт. [2016] задокументировало более высокую активность лобно-теменной сети при БАР по сравнению с РДР.

В ряде работ авторы обозначили крупномасштабную дисфункцию кортиальных областей при БАР. Так, положительные корреляции отдельных составляющих паттерна с выраженностю маниакальных симптомов при XD согласуются с результатами исследований R.O.Jr. Brady и соавт. [43], согласно которым при мании (по сравнению с эутизией) наблюдается повышение функциональной связанности между множеством двусторонних зон, расположенных в дорсолатеральной и медиальной префронтальной коре, предклине и височных отделах. В этом же исследовании показано, что функциональная коннективность описанных отделов у пациентов с БАР в эутизмном периоде, по сравнению со здоровыми добровольцами, снижена. Это объясняет полученные нами данные, по которым, несмотря на положительные корреляции с маниакальными симптомами, α -ICoh(C3–P4) и β 1-ICoh(C3–P3) у лиц с XD относительно нормы снижены.

С целью определить возможные изменения в функционировании дефолтной сети при биполярном расстройстве N. Zovetti и соавт. [45] проанализировали имеющиеся на сегодняшний день литературные данные о различных видах фМРТ-связанности в состоянии покоя. Авторы пришли к выводу, что специфический паттерн функциональных нарушений дефолтной сети при БАР связан с изменениями в префронтальной, задней поясной и нижней теменной коре, что полностью соответствует результатам настоящего исследования, выявившего дисфункциональные взаимодействия в лобных, центральных и теменных корковых зонах. По K.M. Han и соавт. [42], более выраженная функциональная коннективность в дефолтной и лобно-теменной сетях позволяет отличить пациентов с BD от RD.

Основным методическим ограничением данной работы представляется отсутствие групп контроля из пациентов с БАР в эутизмном периоде, пациентов с БАР I типа, а также со смешанными и «чистыми» маниакальными/гипоманиакальными эпизодами. Не исключено, что развернутый маниакальный/гипоманиакальный синдром или маниакальные эпизоды со смешанными чертами имеют свои нейробиологические корреляты, не вовлеченные в патогенез депрессии, поэтому в будущем целесообразно проведение более масштабных, в том числе продольных, исследований, позволяющих, с одной стороны, зафиксировать специфичность смешанного

аффекта (если таковая имеется), а с другой — динамическую перестройку кортиkalного взаимодействия при инверсии фазы. Во-вторых, диагностика депрессии со смешанными чертами основывалась на критериях DSM-5, подвергшихся многочисленной критике из-за исключения так называемых «перекрывающихся» симптомов (раздражительности, отвлекаемости и психомоторного возбуждения), что снизило выявляемость смешанной депрессии на 7,2–35% [46–48]. Использование расширенных (за счет «перекрывающихся» симптомов) критерий могло бы существенно повлиять на состав изучаемых когорт и неминуемо сказалось бы на анализируемых клинико-электроэнцефалографических соотношениях. Далее как ограничение необходимо отметить связанное с объемом публикации отсутствие первичных данных о подгруппах больных с наличием и отсутствием какого-либо клинического признака (с последующим сравнением параметров мнимой когерентности этих подгрупп по U-критерию). Наконец, применение поправки на множественность сравнений хотя и позволило избежать ошибки I типа и идентифицировать высокозначимые изменения, оно резко сократило количество анализируемых показателей. Так, большинство электроэнцефалографических переменных не смогло преодолеть порог $< 0,00009$, что сузило выделенный паттерн и существенно ограничило возможность судить о патогенетических механизмах XD. В данном случае мы сталкиваемся с возможностью ошибки II типа, когда важнейшие нейрофизиологические характеристики и клинико-электроэнцефалографические соотношения просто отбрасываются в связи с их «незначимостью», делая полученные данные отрывочными и недостаточными для понимания сути процесса. Несмотря на приводимые методические ограничения, насколько нам известно, это первое исследование нейрональных коррелятов депрессии со смешанными чертами в состоянии покоя с использованием когерентного анализа ЭЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, депрессия со смешанными чертами может рассматриваться в терминах дисфункциональных взаимодействий левых лобных, двусторонних центральных и теменных корковых зон, зависящих от диагностической принадлежности симптомокомплекса и отражающих нарушения автоматической и произвольной регуляции аффекта, когнитивные и поведенческие изменения. Результаты проведенного исследования согласуются с имеющимися на сегодняшний день данными структурной и функциональной нейровизуализации и дополняют их, раскрывая важную информацию о дисфункциональных взаимодействиях различных корковых зон в состоянии покоя, проанализированных с высоким временным разрешением при помощи когерентного анализа ЭЭГ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Кузавкова МВ. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. М.: Медпресс-информ; 2008. Mosolov SN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Bipolyarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Diagnostika i terapiya. M.: Medpress-inform; 2008. (In Russ.).
- Мосолов СН. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карbamазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1991;91(4):78–83. Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litiya, karbamazepina, val'proata natriya pri affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozah. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1991;91(4):78–83. (In Russ.).
- Mosolov S, Ushkalova A, Kostukova E, Shafarenko A, Alfimov P, Kostyukova A, Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord.* 2014;16(4):389–399. <https://doi.org/10.1111/bdi.12192>
- Weygandt W. About the mixed states of manic-depressive insanity. A contribution to clinical psychiatry. Munich, J.F. Lehmann; 1899.
- Kraepelin E. Psychiatry. A textbook for students and doctors. 6th ed. Barth, Leipzig; 1899.
- Perugi G, Quaranta G, Dell'Osso L. The significance of mixed states in depression and mania. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(10):486. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0486-4>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington, DC; 2013.
- Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Manttere Q, Melartin TK, Sokero TP, Oquendo MA, Isometsä ET. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16(6):652–661. <https://doi.org/10.1111/bdi.12195>
- Popovic D, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord.* 2015;17:795–803. <https://doi.org/10.1111/bdi.12338>
- Tondo L, Baldessarini RJ, Barbuti M, Colombini P, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Vieta E, Perugi G. Factors associated with single versus multiple suicide attempts in depressive disorders. *J Affect Disord.* 2020;277:306–312. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.021>
- Petri E, Bacci O, Barbuti M, Pacchiarotti I, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Vieta E, Young AH, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord.* 2017;19(6):458–464. <https://doi.org/10.1111/bdi.12519>
- Verdolini N, Menculini G, Perugi G, Murru A, Samalin L, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Barbuti M, Popovic D, Vieta E, Pacchiarotti I; BRIDGE-II-MIX Study Group. Sultans of Swing: A Reappraisal of the Intertwined Association Between Affective Lability and Mood Reactivity in a Post Hoc Analysis of the BRIDGE-II-MIX Study. *J Clin Psychiatr.* 2019;80(2):17m12082. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m12082>
- Mazzarini L, Kotzalidis GD, Piacentino D, Rizzato S, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Vieta E, Girardi P, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Is recurrence in major depressive disorder related to bipolarity and mixed features? Results from the BRIDGE-II-Mix study. *J Affect Disord.* 2018;229:164–170. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.062>
- Barbuti M, Mazzarini L, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Relationships between recurrence and polarity in major depressive disorders: Pooled analysis of the BRIDGE and BRIDGE-II-MIX cohorts. *J Affect Disord.* 2019;256:250–258. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.005>
- Corponi F, Anmella G, Pacchiarotti I, Samalin L, Verdolini N, Popovic D, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G, Vieta E, Murru A. Deconstructing major depressive episodes across unipolar and bipolar depression by severity and duration: a cross-diagnostic cluster analysis on a large, international, observational study. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):241. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00922-2>
- Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen H-U, Holsboer F, Angst J. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry*, 2009;66:1341–1352. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.158>
- Angst J, Gamma A, Endrass J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Eich D, Herrell R, Merikangas KR. Is the association of alcohol use disorders with major depressive disorder a consequence of undiagnosed bipolar-II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256:452–457. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0673-3>
- Faedda G, Marangoni C. What is the role of conventional antidepressants in the treatment of major depressive episodes with Mixed Features Specifier? *CNS Spectrums.* 2017;22(2):120–125. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000493>
- Perugi G, Pacchiarotti I, Mainardi C, Verdolini N, Menculini G, Barbuti M, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Vieta E; BRIDGE-II-MIX Study Group. Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance

- or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(7):825–834. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.001>
20. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Биполярное расстройство. В книге: Психиатрия: национальное руководство. ред. Незнанов НГ, Александровский ЮА. Москва; 2018:379–439.
Mosolov SN, Kostyukova EG. Bipolyarnoe rasstrojstvo. V knige: Psihiatriya: nacional'noe rukovodstvo. Red. Neznanov NG, Aleksandrovskij YuA. Moskva; 2018:379–439. (In Russ.).
21. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством. В книге: Психиатрия: национальное руководство. ред. Незнанов НГ, Александровский ЮА. Москва; 2018:347–378.
Mosolov SN, Kostyukova EG. Lechenie bol'nyh s rekurrentnym depressivnym rasstrojstvom. V knige: Psihiatriya: nacional'noerukovodstvo. Red. Neznanov NG, Aleksandrovskij YuA. Moskva; 2018:347–378. (In Russ.).
22. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Ушакова АВ, Шафаренко АА, Алфимов ПВ. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. *Современная терапия психических расстройств.* 2013;4:31–39.
Mosolov SN, Kostyukova EG, Ushkalova AV, Shafarenko AA, Alfimov PV. Algoritmy biologicheskoy terapii bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva. *Sovremen-naya terapiya psihicheskikh rasstrojstv.* 2013;4:31–39. (In Russ.).
23. Fleck DE, Kotwal R, Eliassen JC, Lamy M, Delbello MP, Adler CM, Durling M, Cerullo MA, Strakowski SM. Preliminary evidence for increased frontosubcortical activation on a motor impulsivity task in mixed episode bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;133 (1–2):333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.053>
24. Cerullo MA, Fleck DE, Eliassen JC, Smith MS, Del-Bello MP, Adler CM, Strakowski SM. A longitudinal functional connectivity analysis of the amygdala in bipolar I disorder across mood states. *Bipolar Disord.* 2012;14(2):175–184. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01002.x>
25. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherence. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115:2292–2307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
26. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol.* 1970;61(3):303–323. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x>
27. Sheehan DV, Lecriubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(20):22–33. PMID: 9881538
28. Hamilton M. A rating scale for depression. *Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1960;23(1):56–62. [http://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56](https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56)
29. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959;32:50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
30. Altman EG, Hedeker DR, Janicak PG, Peterson JL, Davis JM. The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): Development, Reliability, and Validity. *Biol Psychiatry.* 1994;36(2):124–134. [https://doi.org/10.1016/0006-3223 \(94\)91193-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223 (94)91193-2)
31. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi-channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human brain mapping.* 2007;28:1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
32. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, Saletu B, Tanaka H, Hirata K, John ER, Prichep L, Biscay-Lirio R, Kinoshita T. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical & Engineering Sciences.* 2011;369:3768–3784. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0081>
33. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci.* 2007;30(4):150–158. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.001>
34. Lamme VA. Towards a true neural stance on consciousness. *Trends Cogn. Sci.* 2006;10(11):494–501. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.09.001>
35. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20(2):156–165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
36. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry.* 2003;54(5):504–514. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223 \(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223 (03)00168-9)
37. Wang J, Wang Y, Huang H, Jia Y, Zheng S, Zhong S, Chen G, Huang L, Huang R. Abnormal dynamic functional network connectivity in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. *Psychol Med.* 2020;50(3):465–474. <https://doi.org/10.1017/S003329171900028X>
38. Krüger S, Alda M, Young LT, Goldapple K, Parikh S, Mayberg HS. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):257–264. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.257>
39. Martino M, Magioncalda P, Huang Z, Conio B, Piaggio N, Duncan NW, Rocchi G, Escelsior A, Marozzi V, Wolff A, Inglese M, Amore M, Northoff G. Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and

- mania. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(17):4824–4829. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517558113>
40. Rive MM, Redlich R, Schmaal L, Marquand AF, Dannlowski U, Grotegerd D, Veltman DJ, Schene AH, Ruhé HG. Distinguishing medication-free subjects with unipolar disorder from subjects with bipolar disorder: state matters. *Bipolar Disord.* 2016;18(7):612–623. <https://doi.org/10.1111/bdi.12446>
 41. Ongür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, Renshaw PF. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;183(1):59–68. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.04.008>
 42. Han KM, De Berardis D, Fornaro M, Kim YK. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;91:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.022>
 43. Brady RO Jr, Tandon N, Masters GA, Margolis A, Cohen BM, Keshavan M, Öngür D. Differential brain network activity across mood states in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;207:367–376. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.041>
 44. Goya-Maldonado R, Brodmann K, Keil M, Trost S, Dechent P, Gruber O. Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(2):808–818. <https://doi.org/10.1002/hbm.23070>
 45. Zovetti N, Rossetti MG, Perlini C, Maggioni E, Bontempi P, Bellani M, Brambilla P. Default mode network activity in bipolar disorder. *Epidemiology and psychiatric sciences.* 2020;29:e166. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000803>
 46. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Brit J Psych.* 2013;203(1):3–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.124404>
 47. Kim H, Kim W, Citrome L, Akiskal HS, Goffin KC, Miller S, Holtzman JN, Hooshmand F, Wang PW, Hill SJ, Ketter TA. More inclusive bipolar mixed depression definition by permitting overlapping and non-overlapping mood elevation symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134(3):199–206. <https://doi.org/10.1111/acps.12580>
 48. Stahl S. Mixed-up about how to diagnose and treat mixed features in major depressive episodes. *CNS Spectr.* 2017;22(2):111–115. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000207>

Сведения об авторах

Игорь Александрович Лапин, кандидат медицинских наук, лаборатория патологии мозга, НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542> igor_lapin@mail.ru

Татьяна Анатольевна Рогачева, доктор медицинских наук, отделение экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650> 32316@mail.ru

Андрей Алексеевич Митрофанов, научный сотрудник, лаборатории нейрофизиологии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107> Brainsys@yandex.ru

Сергей Николаевич Мосолов, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела терапии психических заболеваний НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии, Российской академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964> profmosolov@mail.ru

Information about the authors

Igor A. Lapin, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory of Brain Pathology, National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542> igor_lapin@mail.ru

Tatyana A. Rogacheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650> 32316@mail.ru

Andrew A. Mitrofanov, Researcher, Laboratory of Neurophysiology, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107> Brainsys@yandex.ru

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

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

Дата поступления 18.05.2021
Received 18.05.2021

Дата рецензии 03.09.2021
Revised 03.09.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021

© Е.Г. Черемных и соавт., 2021

НАУЧНЫЙ ОБЗОР**УДК 612.017.11; 578.76; 616.89**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>**Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях****Е.Г. Черемных, П.А. Иванов, М.И. Фактор, А.Н. Позднякова, Ю.Е. Шилов, О.С. Брусов**

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Григорьевна Черемных, elcher10@yandex.ru

Резюме

Введение: система комплемента может быть критическим фактором, определяющим исход коронавирусной инфекции COVID-19. Для многих психических заболеваний характерно системное стерильное воспаление, обязательным участником которого является система комплемента. **Цель:** представить анализ научных данных о роли системы комплемента в патогенезе вирусных заболеваний и особенностей течения COVID-19 у психически больных. **Материал и методы:** с помощью ключевых слов «система комплемента и коронавирусная инфекция 2019», «ингибиование системы комплемента», «коронавирусная инфекция 2019 и психические заболевания» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE, PubMed и других источниках. **Заключение:** пациенты с психическими заболеваниями относятся к группе риска в силу физиологических и ментальных особенностей, а инфицирование вирусом SARS-CoV-2 может провоцировать рецидив основного заболевания. Терапевтическое ингибиование системы комплемента поможет снизить этот риск и уменьшить вероятность тяжелых осложнений при системном воспалении, вызванном этой инфекцией.

Ключевые слова: система комплемента, SARS-CoV-2, ингибиование системы комплемента, COVID-19, психические заболевания

Для цитирования: Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Позднякова А.Н., Шилов Ю.Е., Брусов О.С. Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях. *Психиатрия*. 2021;19(4):76-89. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>

REVIEW**УДК 612.017.11; 578.76; 616.89**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>**The Role of the Complement System in the Pathogenesis of SARS-CoV-2 Viral Infection in Mental Illness****Elena G. Cheremnykh, Pavel A. Ivanov, Magnolia I. Factor, Anastasiya N. Pozdnyacova, Yuri E. Shilov, Oleg S. Brusov**

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena G. Cheremnykh, elcher10@yandex.ru

Summary

Introduction: the complement system can be a critical factor in the outcome of SARS-CoV-2 viral infection. Many mental illnesses are characterized by systemic sterile inflammation, in which the complement system is an obligatory participant. **Purpose:** to present an analysis of scientific data on the role of the complement system in the pathogenesis of viral diseases and the characteristics of the course of COVID-19 in mental patients. **Material and methods:** the keywords “complement system” “SARS-CoV-2”, “inhibition of the complement system”, “COVID-19” “mental illness” were used to search scientific articles in the databases MEDLINE, PubMed and other bibliographic sources. **Conclusion:** patients with mental illness are at risk due to physiological and mental characteristics, and infection with SARS-CoV-2 can provoke a relapse of the underlying disease. Therapeutic inhibition of complement system will help reduce this risk and reduce the likelihood of severe complications from systemic inflammation caused by this infection.

Keywords: complement system and SARS-CoV-2, complement system inhibition, COVID-19 and mental illness

For citation: Cheremnykh E.G., Ivanov P.A., Factor M.I., Pozdnyacova A.N., Shilov Y.E., Brusov O.S. The role of the complement system in the pathogenesis of SARS-CoV-2 viral infection in mental illness. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2021;19(4):76-89. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89>

ВВЕДЕНИЕ

Система комплемента (СК), играющая ключевую роль в иммунитете, может быть критическим фактором, определяющим исход вирусной инфекции SARS-CoV-2. С одной стороны, СК непосредственно участвует в защите организма от патогенов, а с другой — ее несбалансированная активация может приводить к катастрофическим последствиям. При этом двуликая роль системы комплемента в патогенезе этого заболевания недостаточно изучена. Проводя анализ участия СК в патогенезе вирусных инфекций, а также оценивая взаимосвязь СК со многими системами организма человека, можно определить круг дальнейших исследований СК и возможностей терапии для предотвращения тяжелых осложнений при инфицировании SARS-CoV-2. Эти РНК-вирусы проникают в клетки с помощью связывания поверхностного S-белка вируса (спайк) с двумя трансмембранными ферментами — ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) и TMPRSS2 (трансмембранный сериновая протеаза), клеток органов человека, таких как эпителиальные клетки дыхательной и желудочно-кишечной систем, почек, сердечно-сосудистой системы, а также нейронами центральной и периферической нервной системы.

Известно, что у пожилых пациентов риск тяжелых осложнений вирусной инфекции велик. Также у пациентов с психическими заболеваниями наблюдается системное стерильное воспаление, которое сопровождается повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, что становится причиной проникновения провоспалительных молекул СК, а возможно, и вирионов в мозг [1]. Поэтому пожилые люди и психически больные представляют группы высокого риска при эпидемиях вирусных заболеваний. При этом система комплемента — непременный участник воспаления — может быть мишенью терапевтического воздействия, и изучение этой системы в контексте вирусных заболеваний актуально и злободневно.

Цель обзора: представить анализ научных данных о роли системы комплемента в патогенезе вирусных заболеваний и особенностях течения коронавирусной инфекции у психически больных. **Материал и методы:** с помощью ключевых слов «система комплемента», «коронавирусная инфекция 2019», «ингибирование системы комплемента», «коронавирусная инфекция 2019 и психические заболевания» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE, PubMed и других источниках.

Система комплемента и ее взаимодействие с системой гемостаза, эндотелием и клетками иммунной системы

Система комплемента (СК) очищает организм от вирусов и микроорганизмов путем прямого лизиса или обеспечивая фагоцитоз патогенов клетками крови. Кроме того, СК активирует клетки иммунной системы, в результате чего эти клетки синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины, массовый выброс

которых в кровь инициирует активацию новых участников воспаления [2].

Важная функция СК состоит в элиминации синапсов в процессе созревания ЦНС. Это происходит в норме у детей в постнатальном периоде и с постепенно уменьшающейся интенсивностью продолжается вплоть до 20 лет. Аналогичный процесс, но более интенсивно и продолжительно, имеет место при деменциях [3].

Система комплемента — каскадная протеолитическая система. Она состоит из более чем 30 растворимых и мембраносвязанных белков различных клеток организма. В крови эти компоненты в основном являются продуктами синтеза в клетках печени, кроме того, белки СК синтезируются многими клетками крови и других тканей. Так, нейтрофилы синтезируют C3, C6, C7 и компоненты петли амплификации, среди которых пропердин (фактор P) — единственный положительный регулятор активности СК, который стабилизирует положительную обратную связь и, соответственно, усиливает общую активность СК [4, 5]. Моноциты/макрофаги синтезируют почти весь набор основных белков каскада СК [6], а другие клетки организма синтезируют как компоненты каскада СК, так и трансмембранные или растворимые рецепторы СК.

Активация системы комплемента происходит по классическому, лектиновому и альтернативному путям (рис. 1) [7]. Конечным продуктом активации всех путей СК является мембраноатакующий комплекс (МАС), который присутствует в крови в связанной с мембраной клеток патогенов и в растворимой форме — sMAC.

Как видно из рис. 1, в системе комплемента существует три различных пути активации: классический и лектиновый пути, которые активируются патогенами или поврежденными клетками, и альтернативный путь, который активируется спонтанным гидролизом C3. Все они приводят к последовательному привлечению компонентов комплемента с образованием конвертазы C3 (C4bC2b или C3bBb). Конвертаза C3 расщепляет C3 на C3a и C3b. Фрагмент C3b связывается с поверхностью антигенов, направляя их для опсонизации (первая стадия фагоцитоза). C3b также индуцирует петлю положительной обратной связи («петлю амплификации»), ведущую к генерации дополнительной конвертазы C3. C3b также может быть задействован, чтобы стать частью конвертазы C5, которая расщепляет C5 на C5a и C5b. Короткие фрагменты C3a и C5a, также известные как анафилоксины, стимулируют иммунные реакции и воспаление. C5b инициирует сборку C6, 7, 8 и 9 в МАС, который формирует мембранный пору, приводящую к лизису патогена.

Классический путь активируется комплексами антиген-антитело, содержащими иммуноглобулины IgM, IgG, поверхностными белками бактерий — *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, микоплазмой (*Mycoplasma pneumoniae*), различными вирусами [9], а также С-реактивным белком [10], β-амилоидом и другими полимерами. В связи с наибольшей значимостью в большинстве

публикаций рассматривается основной вариант активации классического пути СК — связывание стартового белка C1 с комплексами антитело-антитело.

Лектиновый путь активируется углеводами, например N-ацетилглюкозамином, входящим в состав клеточной стенки бактерий и оболочки вирусов, взаимодействие которых со стартовыми белковыми комплексами запускает этот путь.

Альтернативный путь включает автоактивацию центрального белка СК — С3 при его взаимодействии с молекулой воды и положительную обратную связь (петля амплификации) С3b с С3bBb, увеличивающую концентрацию активного белка С3. Это позволяет системе быть всегда наготове для быстрой реакции в случае чужеродного внедрения или необходимости элиминации остатков апоптотических или некротических клеток. Кроме того, этот путь может быть активирован взаимодействием патогенов с Toll-like-рецепторами таких клеток, как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки.

Концентрация С3 в крови самая высокая среди остальных компонентов СК [11], а функции,

выполняемые этим белком, помимо участия в каскадном процессе СК, включают жизненно важные задачи, такие как координация иммунных ответов, регенерация тканей, контроль онкогенеза и обрезка синапсов при созревании мозга или его дегенерации.

Активация комплемента патогенами может приводить к их лизису, а наиболее важное последствие активации — это инициация острого воспалительного состояния. В случае локального воспаления происходит изменение проницаемости сосудов, направленная миграция лейкоцитов в эту область и фагоцитоз патогенов, облегченный опсонинами — промежуточными продуктами активации системы комплемента.

Однако участие СК в системном воспалении может приводить к катастрофическим последствиям, например синдрому ДВС (диссеминированному внутрисосудистому свертыванию). Такого рода осложнения определяются положительными обратными связями разных систем организма.

Положительные обратные связи в самой системе комплемента и между СК и коагуляцией (свертыванием) крови играют важнейшую роль в патогенезе

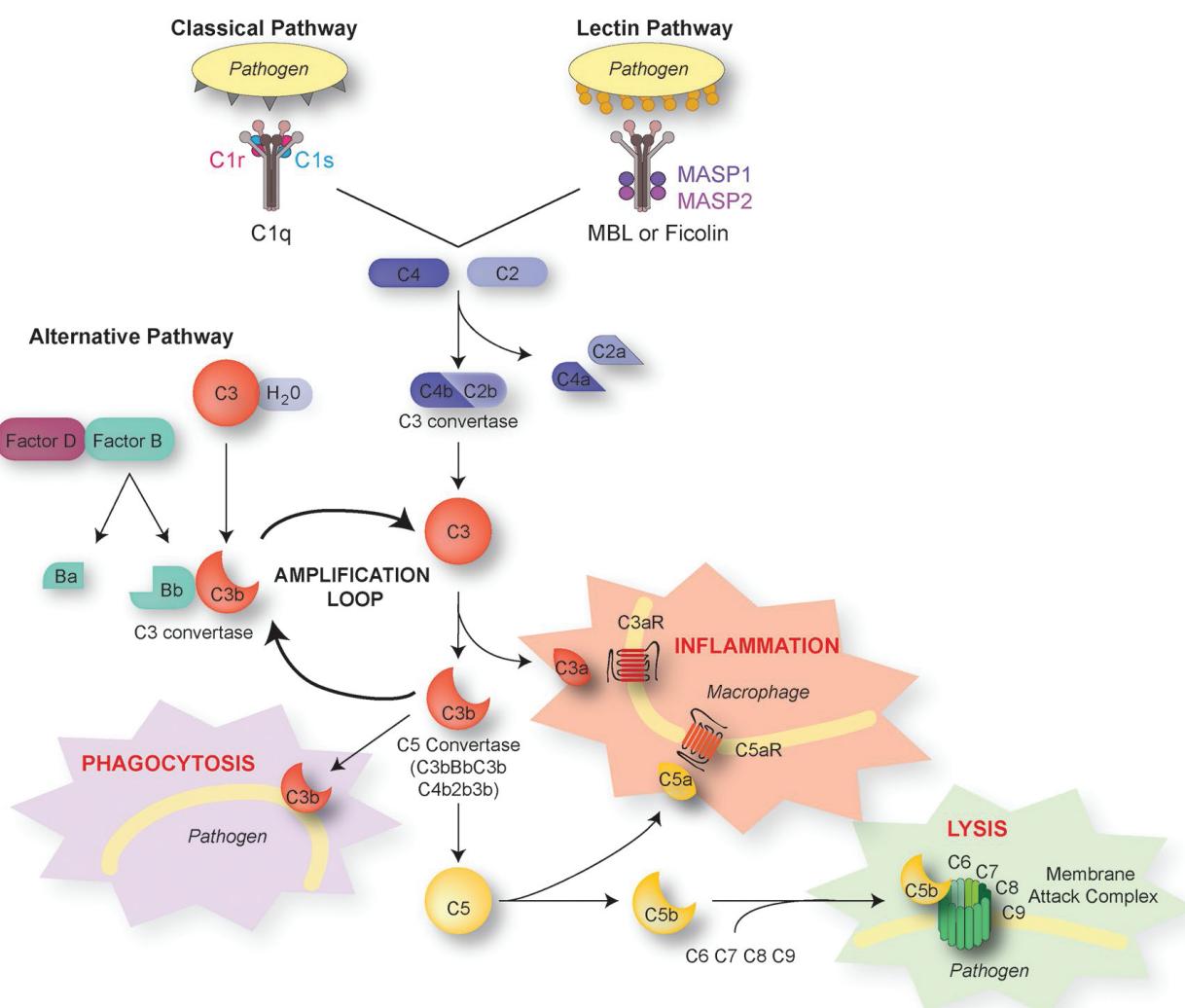


Рис. 1. Активация системы комплемента (цит. по [8])
Fig. 1. Complement system activation (cited from [8])

тяжелых осложнений вирусных и бактериальных инфекций, а также при различных ишемических, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [12].

Связи СК и коагуляции множественные; так, активированный фактор Хагемана (FXII) активирует классический путь, а тромбин протеолитически активирует белки C3 и C5, увеличивая провоспалительные компоненты. В свою очередь промежуточные компоненты каскада усиливают активность системы коагуляции (рис. 2), замыкая положительную связь [13]. Было показано, что C5a увеличивает активность тканевого фактора (TF) — инициатора внешнего пути коагуляции [14], и терапевтическое ингибирирование C3 или C5 приводит к снижению экспрессии TF [15]. Сериновые протеазы лектинового пути MASP-1 и MASP-2 могут расщеплять протромбин с образованием активного тромбина [16] и инактивируют фибриноген [17].

Ферментные механизмы фибринолиза тоже подвержены влиянию компонентов СК. Было обнаружено, что

ингибитор стартовых белков СК — C1-INH — ингибирует активный белок фибринолиза — плазмин [19], что может привести к увеличению тромбообразования. C1-INH ингибирирует генерацию фибрина (рис. 2), что является ограничителем распространения тромбов в кровеносной системе. Поскольку одновременно с коагуляцией начинается фибринолиз, то активируется основной протеолитический фермент — плазмин, расщепляющий не только фибрин, но и компоненты СК — C3 и C5 [20]. Это приводит, во-первых, к образованию повышенных количеств конечного продукта комплемента, а во-вторых, к увеличению количества провоспалительных фрагментов этих белков — C3a и C5a [21]. При активации лектинового пути MASP-1 способен активировать ингибитор активированного тромбина фибринолиза (TAFI) [22].

Таким образом, взаимодействие плазменного гемостаза и СК настолько тесное, что их рассматривают как единую протеолитическую систему защиты внутренней

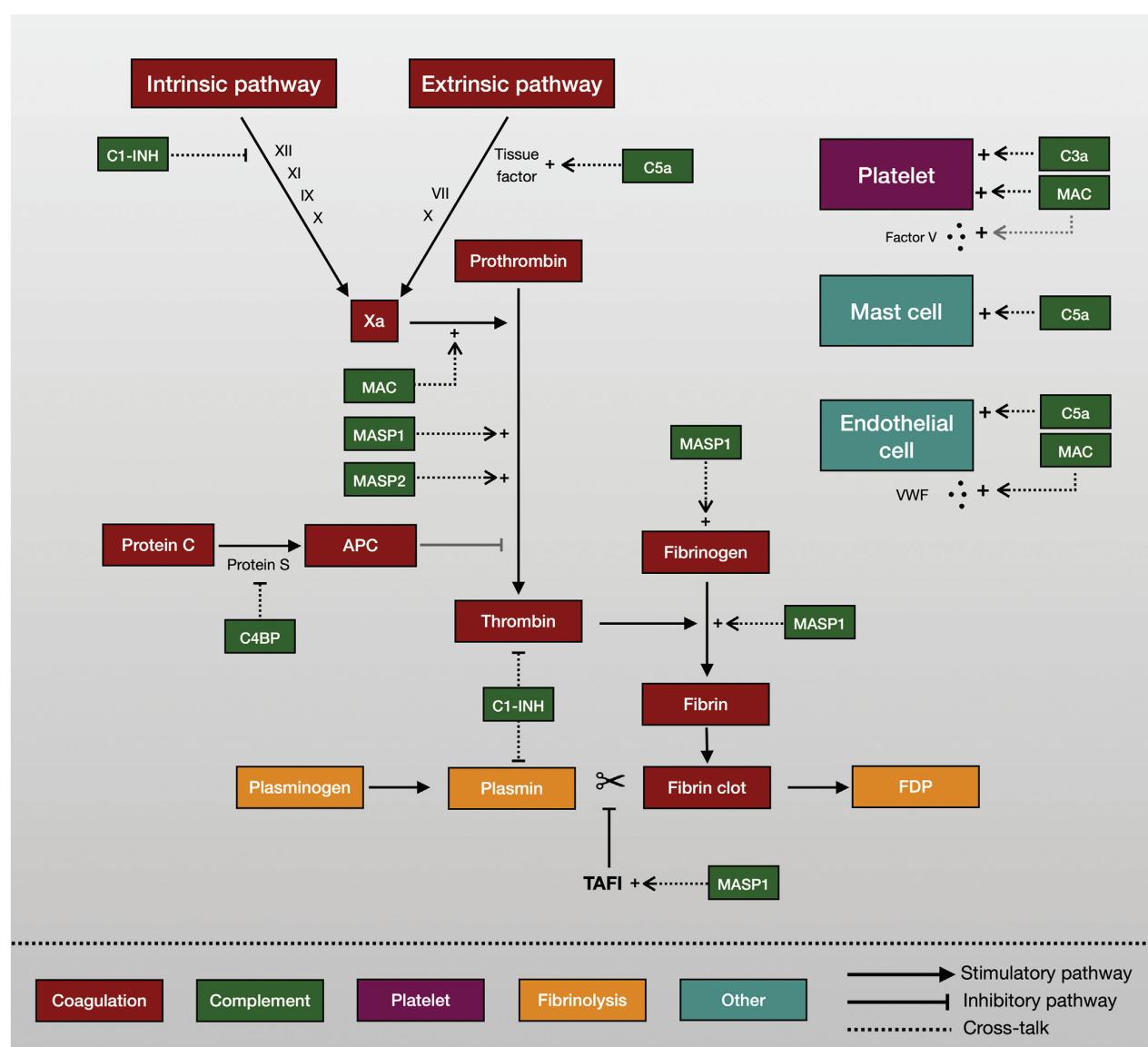


Рис. 2. Опосредованная системой комплемента коагулопатия [18]
Fig. 2. Complement-mediated coagulopathy [18]

среды организма, и тонкая настройка этой системы в физиологических условиях позволяет организму человека поддерживать гомеостаз в состоянии здоровья. С возрастом накапливаются изменения в уровнях синтеза белков, которые приводят к разнообразным болезням, и это также относится к системе комплемента–гемостаза.

СК взаимодействует не только с растворимыми компонентами гемостаза, также доказано существенное влияние СК на тромбоциты [23, 24]. Конечный продукт СК — МАС — активирует тромбоциты и усиливает их агрегацию. Показано также, что дефицит С3 и, соответственно, уменьшение образования МАС снижают вероятность тромбоза [25].

Связь СК не ограничивается гемостазом, существуют и другие взаимодействия, например МАС усиливает секрецию клетками эндотелия фактора Виллебранда, увеличивающего адгезивную способность тромбоцитов [26], а С5а дозозависимо увеличивает экспрессию Р-селектина, способствующего агрегации тромбоцитов.

Нейтрофилы, моноциты, В- и Т-клетки, тучные клетки имеют мембранные связанные рецепторы СК и, соответственно, взаимодействуют с этой системой. Например, С3а и С5а активируют нейтрофилы, которые в свою очередь усиливают петлю амплификации, стабилизируя ее с помощью синтеза и секреции положительного регулятора СК — пропердина (CFP), что увеличивает концентрацию активного фермента С3b (рис. 3).

Активация СК вирусом вызывает образование провоспалительных полипептидов — С3а и С5а, которые рекрутируют нейтрофилы и моноциты. Активированные нейтрофилы создают сетчатые внеклеточные ловушки (NET) и синтезируют компоненты СК — С3, пропердин (Р) и фактор В (В), которые включаются в альтернативный путь СК и усиливают положительную обратную связь. В случае инфицирования SARS-CoV-2 NET провоцируют продолжающееся воспаление и состояние гиперкоагуляции. Мембрanoатакующий комплекс СК вызывает воспаление эндотелия и повреждение тканей, что приводит к генерации IL-6 и IL-1 β , которые в свою очередь активируют нейтрофилы. Повреждение эндотелия приводит к образованию мультимеров фактора Виллебранда, которые продляют время жизни фактора VIII коагуляции, а также приводят к высвобождению ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), усиливающего тромбоз. Взаимодействие между повреждением эндотелия, гиперкоагуляцией и активацией СК вызывает повреждение тканей, например респираторный дистресс-синдром (ARDS), острое повреждение почек (AKI) и инсульт, и часто ассоциируется с тромботической микроangiопатией [27].

Кроме того, поскольку в связи с пандемией весьма актуален анализ структуры ренин-ангиотензиновой системы (RAS) и ее взаимодействие с СК и другими компонентами иммунной системы, то в следующем разделе рассмотрим эту систему.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (RAS) и ее участие в патогенезе COVID-19

Клетки печени синтезируют и секретируют в кровоток ангиотензиноген. Далее ренин расщепляет его до ангиотензина I (Ang I). Следующий каскад событий зависит от активности двух ангиотензинпревращающих ферментов с образованием либо Ang II, либо Ang (I-VII), эффекторных пептидов RAS [28]. В классическом пути RAS Ang I превращается в Ang II с помощью трансмембранный декарбоксилазы — ангиотензинпревращающего фермента (ACE). Биологические функции опосредуются двумя рецепторами клеточной поверхности — AT1R и AT2R. Путь ACE/AngII/AT1R увеличивает синтез альдостерона, активирует симпатическую нервную систему, повышает АД, а также ответственен за вазоконстрикцию, фиброз, воспаление, оксидативный стресс и повреждение тканей. Основные эффекты при излишней активации оси ACE/Ang II/AT1R связаны с увеличением продукции TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-10.

Протективный путь RAS включает превращение Ang II в Ang (I-VII) с помощью фермента ACE2, локализованного на мембранах клеток многих органов. Результат активации этой оси имеет противовоспалительный эффект и он противоположен результату активации классического пути RAS (рис. 4 [29]).

Дисбаланс продуктов активации классической и альтернативных осей RAS может приводить, например, к протеинурическим заболеваниям почек, включая гломерулонефрит и отторжение трансплантата и ишемически-реперфузионное повреждение. *In vitro* и *in vivo* доказано, что увеличение экспрессии Ang II увеличивает продукцию TNF- α и CRP, которые в свою очередь активируют СК [30].

Поскольку при инфицировании SARS-CoV-2 связывание S-белка с трансмембранным ферментом ACE2 обеспечивает вирусу проникновение в клетки, то дисбаланс RAS определяется, во-первых, уменьшением количества активного фермента, во-вторых, усилением провоспалительного классического пути RAS (рис. 4). Это становится пусковым элементом порочных кругов воспалительных реакций благодаря положительным обратным связям с обязательным участием СК. При этом продукты активации СК — С3а и С5а — являются мощными участниками системного воспаления.

Роль СК в патогенезе вирусных заболеваний

Анализируя роль СК в патогенезе вирусных заболеваний, необходимо учитывать, что эта система с положительной обратной связью и многочисленными связями с другими системами организма может быть излишне активирована при чрезмерном внешнем воздействии, когда потенциал активации превышает потенциал ингибирования. При этом дополнительное образование активных продуктов возможно при активации СК с середины каскада — с помощью протеолиза С3, участящего в петле амплификации СК. Поэтому, несмотря на многочисленные ингибиторы СК — C1INH, C4BP, I, H, DAF/CD55, CNP, MCP/CD46, карбоксипептидазы N,

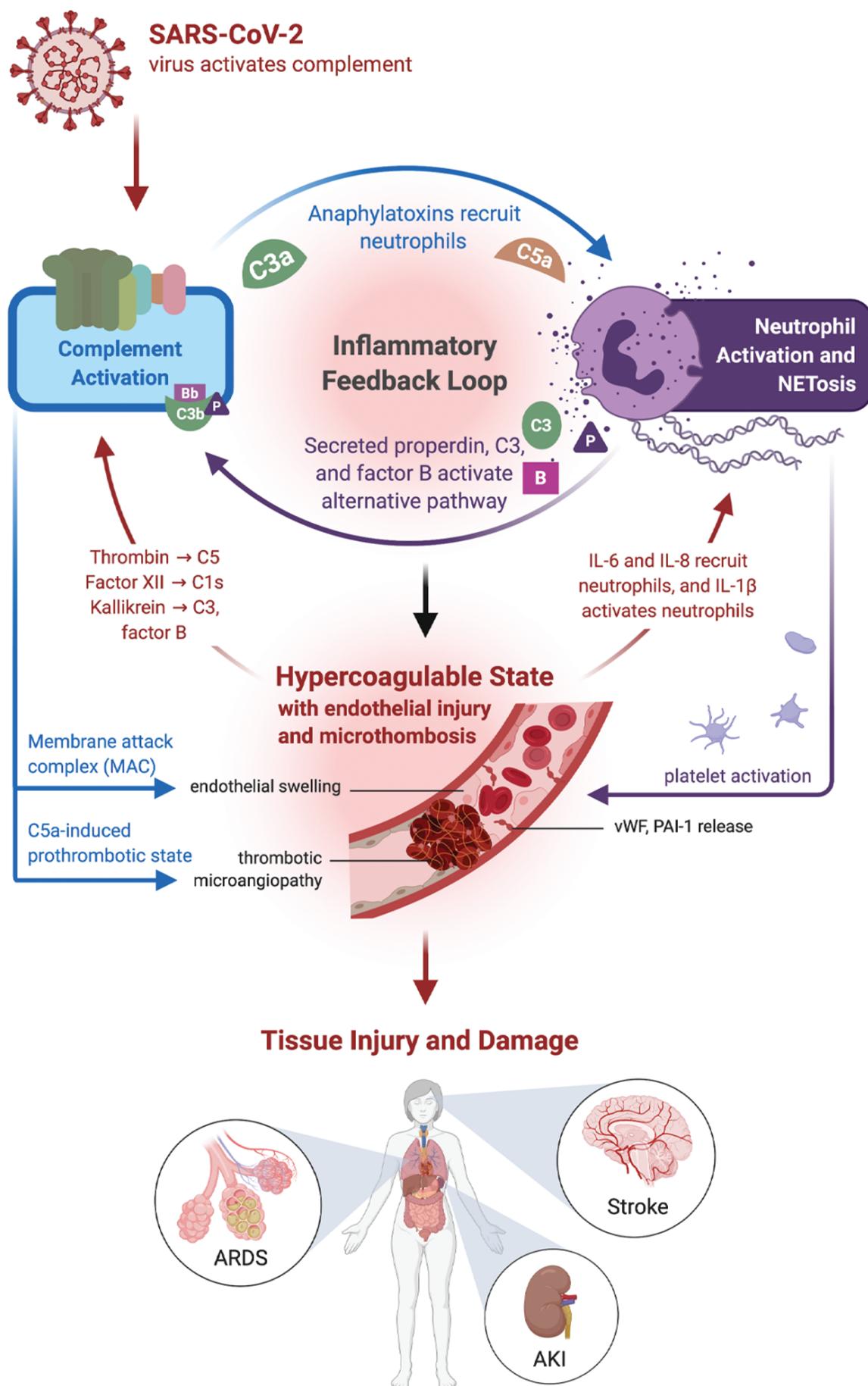


Рис. 3. SARS-CoV-2 активация СК, гиперкоагуляция и повреждение эндотелия (цит. по [27])
Fig. 3. SARS-CoV-2 SC activation, hypercoagulability and endothelial damage (cited from [27])

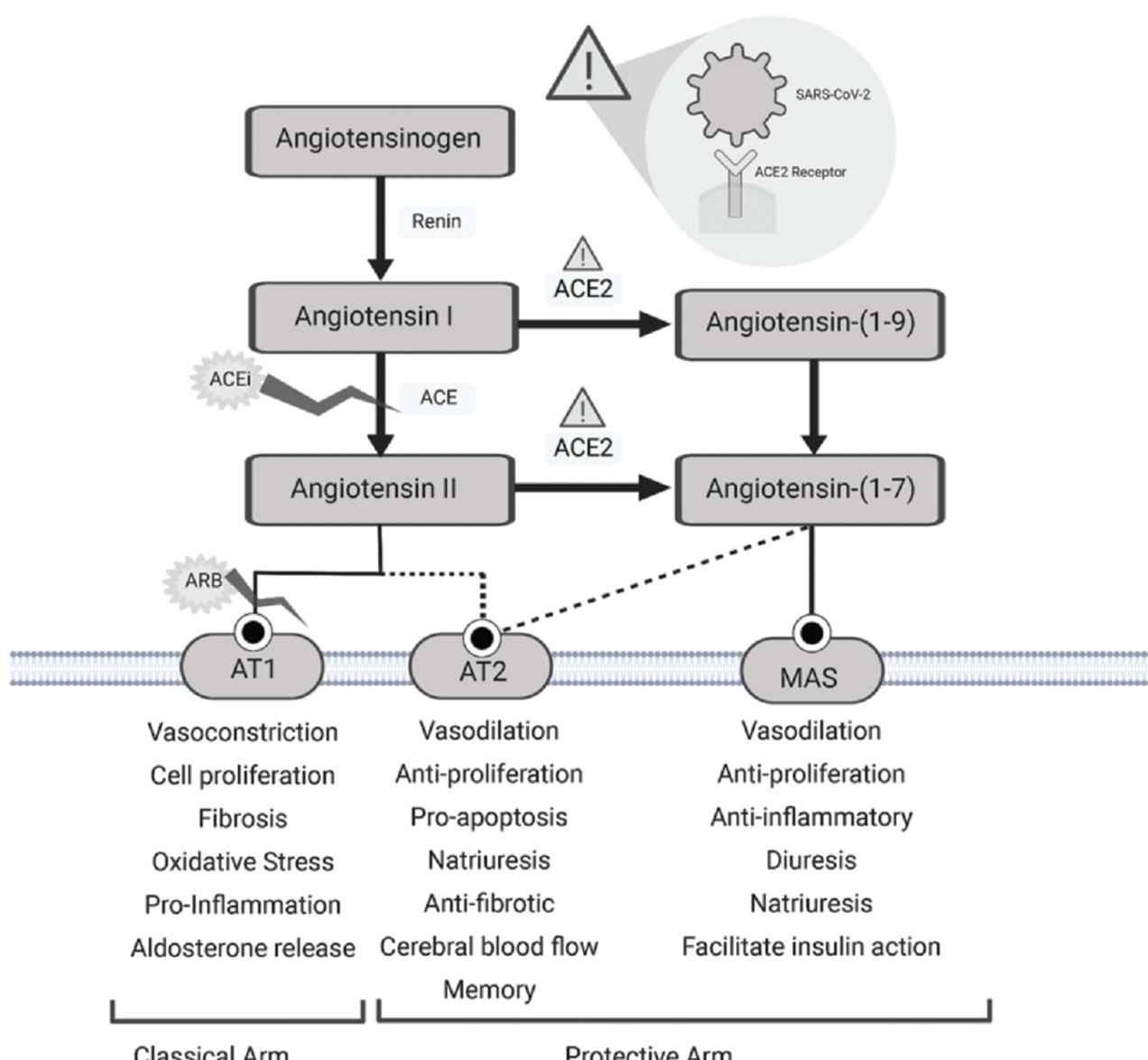


Рис. 4. Ренин-ангиотензиновая система при инфицировании SARS-CoV-2 (по [29] с изменениями): ACEi — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE); ARB — блокатор рецептора AT1; AT1 — рецептор ангиотензина 1; AT2 — рецептор ангиотензина 2; MAS — рецептор вазодилатации

Fig. 4. Renin-angiotensin system during infection with SARS-CoV-2 ([29] with changes): ACEi — Angiotensin Converting Enzyme inhibitor; ARB — Angiotensin Receptor Blocker; AT1 — Angiotensin 1 receptor; AT2 — Angiotensin 2 receptor; MAS — vasodilation receptor

протеина S, витронектина, CD59 — есть опасность излишней активации СК и, соответственно, тяжелых осложнений разнообразных заболеваний, в том числе и инфекционных. Что касается вирусных инфекций, то при невысокой вирусной нагрузке СК может эффективно защищать организм, но в процессе эволюции вирусы вырабатывают эффективные способы обходить разнообразные защитные механизмы, в том числе и комплемент [31]. Так, герпесвирусы и поксивирусы синтезируют гомологи ингибиторов комплемента. Вирус иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1), Т-лимфотропный вирус-1 человека (HTLV-1) и цитомегаловирус человека (HCMV) включают в свои вирионы ингибиторы комплемента DAF и CD59. Белок матрицы гриппа А (M1) также связывает C1q. Белок NS1 flavivируса (NS1) связывает C4 и C1s, усиливая расщепление C4 до C4b и C3b до iC3b, а также связанный с мембраной flavivирус (NS1) уменьшает отложение C3b и MAC на клеточных поверхностях инфицированных клеток. Белки SPICE вируса натуральной оспы и VCP вируса коровьей оспы функционируют в качестве кофакторов для фактора I расщепления C3b путем связывания с C3b и C4b. Такого рода стратегии для нейтрализации СК используются и многими другими вирусами, но для коронавирусов вопрос стратегии уклонения остается пока открытым.

Известны сотни разных коронавирусов, заразных для человека и животных. Некоторые из них — CoVs 229E, OC43, NL63 и HKU1 — вызывают легкие респираторные заболевания у человека, а три — SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 — могут приводить

к тяжелым осложнениям, связанным с излишней активацией иммунного ответа. В результате тяжелого воспаления при инфицировании этими вирусами возможны некроз тканей легких, почечная недостаточность, васкулит, сердечно-сосудистые осложнения и даже смерть.

В условиях пандемии наблюдается увеличение числа исследований, направленных на выяснение механизма инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 и патогенеза новой инфекции.

Показано, что в клетку вирус проникает с помощью взаимодействия спайк-белка с трансмембранным рецептором-ферментом ACE2 [32] на клетке мишени, при этом спайк SARS-CoV-2 имеет увеличенную аффинность к ACE2 по сравнению с SARS-CoV [33]. После связывания спайка с ACE2 и расщепления его трансмембранный протеазой TMPRSS2 на две субъединицы — S1 и S2 — вирусная мембрана сближается с мембраной клетки и сливается с ней.

Хотя спайк характерен для многих коронавирусов, в том числе SARS-CoV и MERS-CoV, у SARS-CoV-2 этот белок уникален из-за присутствия последовательности аминокислот, полностью идентичной пептидной вставке в ACE2-расщепляемого пептида α -субъединицы человеческого эпителиального натриевого канала (EnaC- α), регулирующего гомеостаз ионов натрия [34]. В инфицированных SARS-CoV-2 клетках активация натриевого канала изменена из-за конкурентного взаимодействия ACE2 с белком S вируса, что может быть причиной острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) [35].

В объяснение усиленной вирулентности SARS-CoV привлекают еще два белка — белок капсида N и белок M оболочки вируса [36].

SARS-CoV-2 реплицируется в цитоплазме клеток, и после созревания в комплексе Гольджи вирусные частицы выходят в межклеточное пространство и попадают в кровоток. Инфицированные клетки синтезируют сигнальные молекулы — провоспалительные цитокины. Особенностью при инфицировании SARS-CoV-2 является то, что интерфероны — непосредственные инактиваторы вирусов — не синтезируются клетками в начале заражения, а позже эти молекулы только усиливают воспаление.

Развитие воспалительной реакции организма сопровождается активацией системы комплемента, который, кроме того, может участвовать в обезвреживании вирусных частиц. Так, в работе [37] показана активация СК комплексом спайк-ACE2 при инфицировании SARS-CoV (рис. 5). При этом на тяжесть заболевания оказывает влияние концентрация стартового белка (MBL) лектинового пути. В связи с полиморфизмом эта концентрация может различаться до 1000 раз у разных пациентов. Кроме того, сериновая протеаза MASP2 может активироваться димером белка N нуклеокапсида вируса SARS-CoV. Таким образом, активируется лектиновый путь СК с образованием важнейших его активных компонентов (C3a, C4a, C5a, MAC), взаимодействующих с многочисленными участниками иммунного ответа.

Классический путь активации предполагает связывание природных IgM или индуцированных антител IgG, которые образуют иммунные комплексы с вирусными антигенами, с комплексом C1, включающим молекулы C1q, C1r и C1s. Лектиновый путь также может запускаться связыванием лектина (MBL) со спайк-белком SARS-CoV, что приводит к активации MBL-ассоциированной сериновой протеазы 2 (MASP-2).

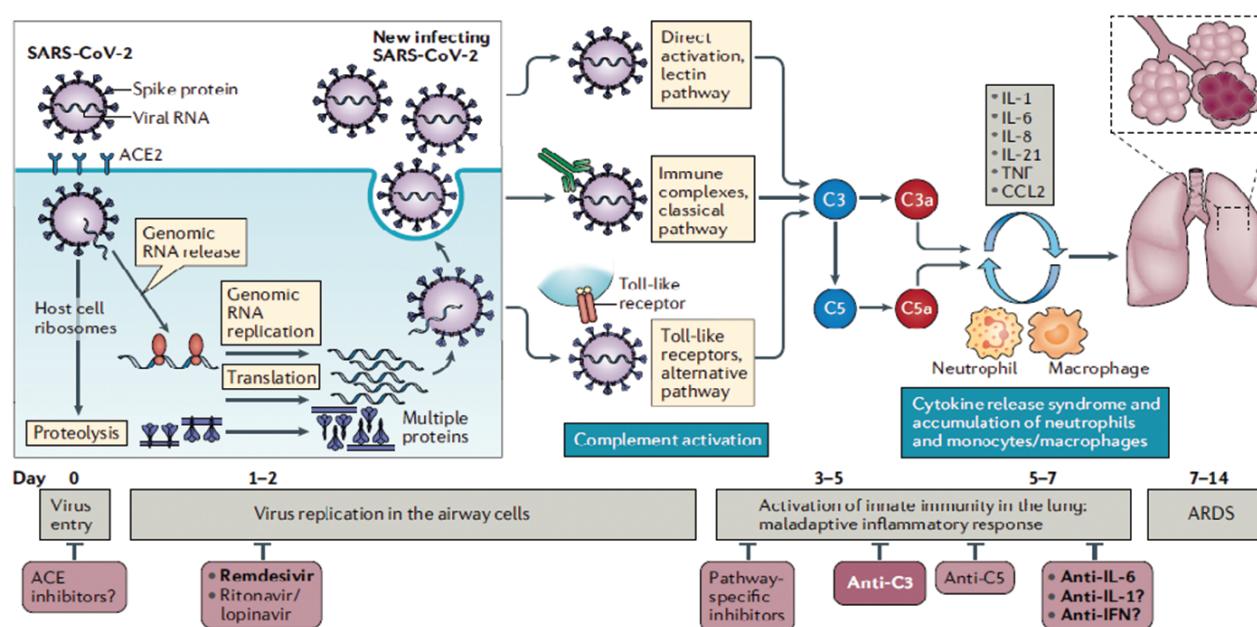


Рис. 5. Участие СК в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 (цит. по [37])
Fig. 5. Targeting complement in SARS-CoV-2-associated lung injury (cited [37])

Таблица 1. Экспрессия белков СК в ЦНС [38]
Table 1. Expression of CS proteins in the CNS [38]

Тип клеток, синтезирующих компоненты СК/ Types of cells secreting CS' components	Пути активации СК/Pathways of activation		Рецепторы СК/ Receptors of CS	Регуляторы СК/Regulators of CS	
	Классический/ Classical	Альтернативный/ Alternative		Растворимые/ Soluble	Трансмембранные/ Transmembrane
Астроциты/Astrocytes	C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8	C3, FB, fD	C1qR, CR2, C3aR, C5aR	C1-inh, fH, fI, clusterin	CD59, DAF, MCP, CR1
Микроглия/Microglia	C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4	C3	C1qR, CR3, C3aR, CR4, C5aR	C1-inh	CD59, CR1
Нейроны/Neurons	C1q, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9			C1-inh	
Олигодендроциты/ Oligodendrocytes	C1q, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9				

Оба пути сходятся в расщеплении компонентов комплемента C2 и C4, что приводит к образованию C3 конвертазы (C4bC2a) классического/лектинового пути. Альтернативный путь непрерывно активируется в плазме гидролизом C3 с образованием C3(H2O). Последний связывается с фактором В (FB), который в свою очередь расщепляется фактором D (FD), образуя альтернативный путь превращения жидкой фазы C3-конвертазы. C3 превращает расщепленный C3 в C3a, анафилатоксин и C3b, который откладывается на клеточных поверхностях. Продуцируемый любым из трех путей C3b вносит вклад в образование C3 конвертазы альтернативного пути, которая расщепляет дополнительные молекулы C3, что усиливает положительную обратную связь с образованием дополнительных молекул C5-конвертазы. К месту заражения устремляются нейтрофилы, и разворачивается многоуровневая положительная обратная связь, которая приводит к лавинообразному процессу увеличения провоспалительных компонентов — в том числе активирующих СК. Если к 14-му дню не уменьшилось воспаление, то на 14-й день возрастает активность СК по классическому пути, что в свою очередь усиливает воспаление.

При высокой вирусной нагрузке линия защиты с помощью активации СК оказывается неэффективной, а провоспалительные цитокины вызывают системное воспаление, которое также характеризуется чрезмерной активацией СК с помощью стабилизации петли аmplификации при взаимодействии СК с нейтрофилами (см. рис. 3) и расщепления центрального белка СК — C3 тромбином при активации коагуляции, сопровождающей воспаление (см. рис. 2). Коагуляция и комплемент, имеющие положительные обратные связи не только в своем составе, но и между собой, а также с другими участниками защитных систем, определяют тенденцию к саморазрушению организма.

Активность СК при системном воспалении во многом определяется протеолизом центрального белка С3, который активируется за счет связей с продуктами активации гемостаза, калликреиновой и ренин-ангиотензиновой систем, а также активность СК усиливается за счет положительной обратной связи в самой системе и с клетками, синтезирующими пропердин (см. рис. 3). Так, при активации комплемента генерируются

проводоспалительные компоненты СК — C3a и C5a, которые активируют нейтрофины и моноциты. Активированные нейтрофины в процессе образуют сетчатые внеклеточные ловушки (NET), содержащие C3, пропердин (P) и фактор В (B). Эти белки усиливают положительную обратную связь альтернативного пути, воспаление и гиперкоагуляцию, а комплекс мембранной атаки (MAC) вызывает эндотелиальное воспаление и повреждение тканей, что приводит к еще большей генерации IL-6 и IL-1 β , которые в свою очередь активируют нейтрофины.

Основная проблема для выживания человека при инфицировании SARS-CoV-2 — это нарушение систем гомеостаза в крови, поскольку этот вирус грубо нарушает баланс между про- и противовоспалительными системами. С одной стороны, S-белок этого вируса имеет увеличенную аффинность к рецептору ACE2, поэтому эффективно взаимодействует с клетками-мишениями. С другой стороны, этот путь оказался критическим для воздействия на иммунную систему и гемостаз (см. рис. 3, 5). При этом, если в организме уже есть существенный дисбаланс этих систем, то происходят катастрофические нарушения в защитных системах и органах, приводящие к смерти. Для психических пациентов изменения функционирования этих систем из-за генетических причин, лекарственных нагрузок и коморбидных заболеваний также являются факторами риска усиления провоспалительных систем. При психических болезнях анализ особенностей СК как ключевого регулятора иммунной системы поможет найти реперные точки антакомплементарной терапии с минимальным риском усиления основного заболевания.

Система комплемента и мозг

Поскольку COVID-19 часто вызывает системное воспаление, сопровождаемое дисфункцией гематоэнцефалического барьера, то риск усиления провоспалительных путей в мозге у психических больных усиливается при наличии у них уже существующего дисбаланса метаболизма ЦНС.

Известно, что все компоненты СК синтезируются клетками мозга (табл. 1).

Функции иммунного надзора в мозге выполняют в основном астроциты, микроглия и олигодендроциты

и они же синтезируют практически все компоненты СК (см. табл. 1). При физиологических условиях регуляция активности СК очень точно настроена и не позволяет этой системе быть излишне активированной. Различные заболевания ЦНС, такие как бактериальный менингит и инсульт, а также хронические состояния — рассеянный склероз (MS), боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD) [39], всегда сопровождаются усилением воспаления в мозге. В настоящее время также доказана связь воспаления с психическими заболеваниями — шизофренией (SZ) [40], биполярным расстройством (BD) [41] и расстройством аутистического спектра (ASD) [42].

Особенности системы комплемента при психических заболеваниях

Система комплемента является ключевой в организме. Она обладает положительными и отрицательными обратными связями как в самой системе с другими участниками иммунного процесса [43], так и с гемостазом и другими системами организма. Особенностью СК в мозге является уменьшенный по сравнению с другими системами организма уровень ингибиторов этой системы. Это увеличивает риск усиления воспаления, проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличения концентрации провоспалительных факторов в мозге. Поскольку вирус SARS-CoV-2 часто выступает инициатором системного воспаления и, как следствие, увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера, то может гипотетически рассматриваться как фактор рецидива основного заболевания.

Особенности функционирования СК у пациентов с психическими заболеваниями связаны с изменениями в экспрессии белков этой каскадной системы, и, возможно, эти особенности определяют СК как значимый фактор усиления воспаления. Изменения экспрессии могут быть обусловлены наследственными особенностями генов [44], экспрессирующими белки системы комплемента, или эпигенетическими изменениями ДНК под действием внешних факторов [45].

Показано, что у больных ASD и шизофренией могут быть снижены концентрации белка комплемента C4b [46, 47]. C4 — один из основных белков СК в классическом и лектиновом путях, два его изотипа — C4a и C4b — существенно отличаются по активности, и уменьшенная экспрессия C4b может быть причиной снижения общей функциональной активности СК и, соответственно, увеличенной восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям.

Продукты каскадной ферментативной системы комплемента участвуют во многих взаимодействиях с компонентами иммунной системы, и изменение их концентрации в силу генетических особенностей может увеличивать риск тяжелых осложнений вирусных и иных инфекций.

Поэтому при тяжелых вирусных инфекциях, таких как COVID-19, у психически больных СК является еще одним фактором усиления системного воспаления и,

соответственно, одним из важных факторов рецидива основного заболевания.

Кроме того, такие пациенты могут иметь повышенный риск тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии [48]. Часто при шизофрении имеется состояние гиперкоагуляции [49]. В протеомных исследований на общей популяции выявлена активация комплемента и гиперкоагуляция до начала субклинических психических нарушений и психотических расстройств [50].

Риск рецидива у пациентов с психическими расстройствами может быть связан с особенностями мышления и восприятия событий. Такие больные являются группой высокого риска в период пандемии. Показано, что у взрослых после диагностики COVID-19 риск возникновения нового психического расстройства увеличивается примерно вдвое [51], а пациенты с тяжелым психическим заболеванием имеют повышенный риск заражения из-за того, что когнитивные нарушения таких больных не позволяют им эффективно следовать правилам инфекционного контроля.

Таким образом, в силу физиологических и ментальных особенностей пациенты психиатрических отделений представляют собой группу высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелых осложнений вирусной инфекции. При этом система комплемента как обязательный участник системного воспаления может стать мишенью терапевтического воздействия для уменьшения тяжести инфекционного заболевания и снижения риска рецидива психической болезни.

Терапевтическое ингибирование СК

Прецизационная настройка СК в физиологических условиях предназначена для эффективной защиты организма от внешних патогенов и внутренних опасностей — поврежденных клеток и дисбаланса защитных систем. Однако в свете последних исследований [52] эта система рассматривается как глобальный регулятор иммунитета с многочисленными обратными связями и путями активации помимо основных трех путей собственно СК. Это является фактором риска усиления системного воспаления, и ингибирование СК может быть решающим терапевтическим воздействием при таких серьезных заболеваниях, как сепсис, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Альцгеймера и тяжелая травма [53]. При этом в каждом случае применения ингибиторов СК необходимо обеспечивать сохранность основной функции СК — защиту от патогенов и внутренних опасностей, что достигается применением специфических ингибиторов отдельных компонентов СК и временем их использования.

Для уменьшения риска тяжелых осложнений вирусной инфекции SARS-CoV-2 может быть также оправдано терапевтическое ингибирование СК компонентов, усиливающих системное воспаление — C3a, C5a [54]. Ингибитор C3 и C3a компстатин (compstatin — циклический пептид с 13 аминокислотными остатками) менее желателен при таком заболевании, так как C3 — центральный компонент активации СК, и такой ингибитор

может влиять на основную защитную функцию СК. Для уменьшения системного воспаления наиболее перспективно использование свойств ингибитора C5a — C5aIP [55] и препарата экулизумаб (eculizumab) [56], действие которых приводит уменьшению активации нейтрофилов (см. рис. 3) и ослаблению перекрестных связей СК и коагуляции (см. рис. 2).

Тема терапевтического ингибирования СК для многих заболеваний, сопровождающихся системным воспалением, актуальна, а исследования в этой области целесообразны для достижения прогресса в лечении многих видов патологии, в том числе психической.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусное заболевание COVID-19 сопровождается системным воспалением, в котором значительную роль играет система комплемента. Люди с психической патологией являются группой риска в силу физиологических и ментальных особенностей, кроме того, эта инфекция может быть фактором риска рецидива основного заболевания. Терапевтическое ингибирование СК поможет снизить этот риск и уменьшить вероятность тяжелых осложнений при системном воспалении, вызванном SARS-CoV-2.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Bohwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front. Cell. Neurosci.* 2018;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386
- Kwan WH, van der Touw W, Heeger PS. Complement regulation of T cell immunity. *Immunol Res.* 2012;54:247–253. doi: 10.1007/s12026-012-8327-1
- Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The Complement System: An Unexpected Role in Synaptic Pruning Development and Disease. *Annual Review of Neuroscience.* 2012;35:369–389. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113810>
- Camous L, Roumenina L, Bigot S, Soumeyla Brachemi, Fremeaux-Bacchi V, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood.* 2011;117:1340–1349. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-05-283564>
- Hourcade DE. The role of properdin in the assembly of the alternative pathway C3 convertases of complement. *J Biol Chem.* 2006 Jan 27;281(4):2128–2132. doi: 10.1074/jbc.M508928200 Epub 2005 Nov 21. PMID: 16301317
- Tenner AJ, Volkin DB. Complement subcomponent C1q secreted by cultured human monocytes has subunit structure identical with that of serum C1q. *Biochem J.* 1986; 233:451–458. doi: 10.1042/bj2330451
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* 2010;11:785–797. doi: 10.1038/ni.1923
- Druart M, Le Magueresse C. Emerging Roles of Complement in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2019;10:573. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00573 PMID: 31496960; PMCID: PMC6712161
- Lambris JD, Ricklin D, Geisbrecht BV. Complement evasion by human pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(2):132. doi: 10.1038/nrmicro182
- Biro A, Rovo Z, Papp D, Cervenak L, Varga L, Fust G, Thielens NM, Arlaud GJ, Prohaszka Z. Studies on the interactions between C-reactive protein and complement proteins. *Immunology.* 2007;121(1):40–50. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02535.x
- Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Jambris JD. Complement component C3 — The “Swiss Army Knife” of innate immunity and host defense. *Immunol Rev.* 2016;274(1):33–58. doi: 10.1111/imr.12500
- Sturfelt G, Truedsson L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology.* 2012;8:458–468. doi: 10.1038/nrheum.2012.75
- Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Ackermann B, Brückner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular Intercommunication between the Complement and Coagulation Systems. *J Immunol.* 2010;185:5628–5636. doi: 10.4049/jimmunol.0903678
- Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement — their role in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):151–165. doi: 10.1007/s00281-011-0280-x.
- Landsem A, Fure H, Christiansen D, Nielsen EW, Osterud B, Mollnes TE, Brekke OL. The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;182:81–89. doi: 10.1111/cei.12663
- Krarup A, Wallis R, Presanis JS, Gál P, Sim RB. Simultaneous activation of complement and coagulation by MBL-associated serine protease 2. *PLoS One* 2(7):e623. doi: 10.1371/journal.pone.0000623
- Hess K, Ajjan R, Phoenix F, Dobo J, Gál P, Schroeder V. Effects of MASP-1 of the complement system on activation of coagulation factors and plasma clot formation. *PLoS One.* 2012;7(4):e35690. doi: 10.1371/journal.pone.0035690
- Fletcher-Sandersjooa A, Bellander BM. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? *Thrombosis Research.* 2020;194:36–41. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.027>
- Wallace EM, Perkins SM, Sim PB, Willis AC, Feighery C, Jackson J. Degradation of C1-inhibitor by plasmin: implications for the control of inflammatory processes. *Mol Med.* 1997;3(6):385–396.
- Foley JH, Walton BL, Aleman MM, O’Byrne AM, Lei V, Harrasser M, Foley KA, Wolberg AS, Conway

- EM. Complement activation in arterial and venous thrombosis is mediated by plasmin. *EBioMedicine*. 2016;5:175–182. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.011
21. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ. Res.* 2016;118:1392–1408. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306853
 22. Dobó J, Schroeder V, Jenny L, Cervenak L, Závodszyk P, Gál P. Multiple roles of complement MASP-1 at the interface of innate immune response and coagulation. *Mol Immunol.* 2014;61:69–78. doi: 10.1016/j.molimm.2014.05.013
 23. Wiedmer T, Esmon CT, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 stimulate procoagulant activity through platelet prothrombinase. *Blood*. 1986;68:875–880.
 24. Hamad OA, Bäck J, Nilsson PH, NilssonB, Ekdahl KN. Platelets, complement, and contact activation: partners in inflammation and thrombosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012;946:185–205. doi: 10.1007/978-1-4614-0106-3_11
 25. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, Jackel S, Saffarzadeh M, Schwierczek K, Wenzel P, Langer F, Reinhardt C, Ruf W. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood*. 2017;129:2291–2302. doi: 10.1182/blood-2016-11-749879
 26. Nilsson PH. Interaction between platelets and complement with implication for the regulation at surfaces. Doctoral dissertation, School of Natural Sciences, Linnaeus University 2012; ISBN: 978-91-86983-46-8
 27. Java A, Kim AHJ, Kulkarni HS. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight*. 2020; <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140711>
 28. Yang T, Xu C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1040–1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734
 29. Wieseja OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight? *Medical Hypotheses*. 2020;144:110231. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110231>
 30. Shagdarsuren E, Wellner M, Braesn JH, Park JK, Fiebelker A, Henke N, Dechend R, Gratze P, Luft FC, Muller DN. Complement Activation in Angiotensin II-Induced Organ Damage. *Circ Res.* 2005;97:716–724. doi: 10.1161/01.RES.0000182677.89816.38
 31. Stoermer KA, Morrison TE. Complement and viral pathogenesis. *Virology*. 2011;411:362–373. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.045
 32. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(5):454–470. doi: 10.1111/pai.13271 Epub 2020 Jun 5. PMID: 32359201; PMCID: PMC7267459
 33. To KF, Lo AWI. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004;203:740–743. doi: 10.1002/path.1597
 34. Anand P, Puranik A, Aravamudan M, Venkatakrishnan AJ, Soundararajan V. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human EnaC. *Cite as: eLife.* 2020;9:e58603. doi: 10.7554/eLife.58603
 35. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. doi: 10.1038/nature02145
 36. McBride R, Van Zyl M, Fielding BC. The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. *Viruses*. 2014;6(8):2991–3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>
 37. Risitano M, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, Lambris JD. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):343–344. <http://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
 38. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain. *Mol Immunol.* 2011;48(14):1592–1603. doi: 10.1016/j.molimm.2011.04.003. Epub 2011 May 4. PMID: 21546088; PMCID: PMC3142281
 39. Aiyaz M, Lupton MK, Proitsi P, Powell JF, Lovestone S. Complement activation as a biomarker for Alzheimer's disease. *Immunobiology*. 2012;217(2):204–215. doi: 10.1016/j.imbio.2011.07.023
 40. Mayilyan KR, Weinberger DR, Sim RB. The Complement System in Schizophrenia Drug. *News Perspect.* 2008;21(4):200–210. doi: 10.1358/dnp.2008.21.4.1213349
 41. Oliveira J, Oliveira-Maia AJ, Tamouza R, Brown AS, Leboyer M. Infectious and immunogenetic factors in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;136(4):409–423. doi: 10.1111/acps.12791
 42. Corbett BA, Kantor AB, Schulman H, Walker WL, Lit L, Ashwood P, Rocke DM, Sharp FR. A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3):292–306. doi: 10.1038/sj.mp.4001943 Epub 2006 Dec 26. PMID: 17189958
 43. Mongan D, Cannon M, Cotter DR. COVID-19, hypercoagulation and what it could mean for patients with psychotic disorders. *Brain Behav Immun.* 2020 Aug;88(2):9–10. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.067
 44. Håvik B, Le Hellard S, Rietschel M, Lybæk H, Djuricovic S, Mattheisen M, Mühleisen TW, Degenhardt F, Priebe L, Maier W, Breuer R, Schulze TG, Agartz I, Melle I, Hansen T, Bramham CR, Nöthen MM, Stevens B, Werger T, Andreassen OA, Cichon S, Steen Vidar M. The Complement Control-Related Genes CSMD1 and CSMD2 Associate to Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;70:35–42. doi: 10.1016/j.biopsych

45. Good P. Evidence the U.S. autism epidemic initiated by acetaminophen (*Tylenol*) is aggravated by oral antibiotic amoxicillin/clavulanate (*Augmentin*) and now exponentially by herbicide glyphosate (*Round-up*). *Clinical Nutrition*. 2017;171–183. <http://doi.org/10.1016/j.clnesp>
46. Mayilyan KR, Dodds AW, Boyajyan AS, Soghoyan AF, Sim RB. Complement C4B protein in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):225–230. doi: 10.1080/15622970701227803 PMID: 17853297
47. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177–183. doi: 10.1038/nature16549 Epub 2016 Jan 27. PMID: 26814963; PMCID: PMC4752392
48. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013;10:43. doi: 10.1186/1742-2094-10-43 PMID: 23547920; PMCID: PMC3626880.
49. Hoirsch-Clapauch S, Amaral OB, Mezzasalma MAU, Panizzutti R, Nardi AE. Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e704. doi: 10.1038/tp.2015.204
50. English JA, Lopez LM, O’Gorman A, Föcking M, Hryniwiecka M, Scaife S, Sabherwal S, Wynne K, Dicker P, Rutten BPF, Lewis J, Cannon M, Cagney G, Cotter DR. Blood-Based Protein Changes in Childhood Are Associated With Increased Risk for Later Psychotic Disorder: Evidence From a Nested Case-Control Study of the ALSPAC Longitudinal Birth Cohort. *Schizophr Bull*. 2018;44(2):297–306. doi: 10.1093/schbul/sbx075
51. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
52. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney International*. <http://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>
53. Thurman JM. Many drugs for many targets: novel treatments for complement-mediated glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):i57–i64. doi: 10.1093/ndt/gfw228
54. Horiuchi T, Tsukamoto H. Complement-targeted therapy: development of C5- and C5a-targeted inhibition. *Inflamm Regen*. 2016;36:11. doi: 10.1186/s41232-016-0013-6 PMID: 29259684; PMCID: PMC5725830
55. Ricklin D, Lambris JD. Progress and trends in complement therapeutics. *Adv Exp Med Biol*. 2013;735:1–22. PMID: 23402016
56. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, De Negri P, Di Gennaro C, Pagano A, Allegorico E, Bressy L, Bosso G, Ferrara A, Serra C, Montisci A, D’Amico M, Schiano Lo Morello S, Di Costanzo G, Tuccini AG, Marchetti P, Di Vincenzo U, Sorrentino I, Casciotta A, Fusco M, Buonerba C, Berretta M, Ceccarelli M, Nunnari G, Diessa Y, Cicala S, Facchini G. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–4047. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875 PMID: 32329881

Сведения об авторах

Елена Григорьевна Черемных, кандидат технических наук, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5166-4462>
 elcher10@yandex.ru

Павел Александрович Иванов, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7579>
 ivanovpva@mail.ru

Магнолия Иосифовна Фактор, кандидат биологических наук, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>
 magnolia-faktor@mail.ru

Анастасия Николаевна Позднякова, младший научный сотрудник, лаборатория нейрофизиологии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>
 fanianastya@gmail.com

Юрий Евгеньевич Шилов, кандидат биологических наук, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9301-2294>
 shilov.biochem@gmail.com

Олег Сергеевич Брусов, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
 oleg.brusow@yandex.ru

Information about authors

*Elena G. Cheremnykh, Cand. of Sci. (Techn.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5166-4462>
elcher10@yandex.ru*

*Pavel I. Ivanov, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neuroimmunology, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7105-7579>
ivanovpa@mail.ru*

*Magnolia I. Factor, Cand. Sci. (Biol.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4366-5558>
magnolia-faktor@mail.ru*

*Anastasiya N. Pozdnyacova, Junior Researcher, Neurophysiology Laboratory, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>
fanianastya@gmail.com*

*Yuri E. Shilov, Cand. Sci. (Biol.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9301-2294>
shilov.biochem@gmail.com*

*Oleg S. Brusov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
oleg.brusov@yandex.ru*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 26.02.2021
Received 26.02.2021

Дата рецензии 13.06.2021
Revised 13.06.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021

© П.Дж. Ферхаген, 2021

НАУЧНЫЙ ОБЗОР**УДК 616.89-02-058**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-90-99>

Положение религии и духовности в психиатрии: семь рекомендаций

Петер Дж. Ферхаген**Центральный Институт психического здоровья, Хардервейк, Нидерланды**

Автор для корреспонденции: Peter J. Verhagen, GGz Centraal, Westeinde 27, 3844 DD Harderwijk, Netherlands; p.verhagen@ggzcentraal.nl

Резюме

Обоснование: в декабре 2015 г. исполнительный комитет Всемирной психиатрической ассоциации одобрил Заявление о положении религии и духовности в психиатрии. Тогда же секция по религии, духовности и психиатрии Всемирной психиатрической ассоциации взяла на себя обязательство распространить это заявление по всему миру. **Цель:** донести это заявление, особенно семь рекомендаций, до сведения международного психиатрического сообщества и, в частности, российского психиатрического сообщества. **Метод:** нарративный обзор с разъяснением семи рекомендаций, которые подчеркивают признание значимости религии и духовности в психиатрии. **Заключение:** религия и духовность в психиатрии являются частью повседневной психиатрической практики, научных исследований, общего медицинского образования и обучения в ординатуре по психиатрии, а также в политической и общественной сферах. Публикация Заявления о положении религии и духовности в психиатрии представляется важным достижением исполнительного комитета Всемирной психиатрической ассоциации, которое несет пользу психиатрии во всем мире.

Ключевые слова: Всемирная психиатрическая ассоциация, заявление, религия и духовность в психиатрии, диалог, рекомендации

Для цитирования: Ферхаген П.Дж. Положение религии и духовности в психиатрии: семь рекомендаций. *Психиатрия*. 2021;19(4):90–99. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-90-99>

REVIEW**UDC 616.89-02-058**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-90-99>

Position Statement on Religion and Spirituality in Psychiatry: Seven Recommendations

Peter J. Verhagen**GGz Central Mental Health Institution, Harderwijk, the Netherlands**

Corresponding author: Peter J. Verhagen, GGz Centraal, Westeinde 27, 3844 DD Harderwijk, Netherlands; p.verhagen@ggzcentraal.nl

Summary

Background: in December 2015 the Executive Committee of the World Psychiatric Association approved a Position Statement on religion, spirituality in psychiatry. Since then, the World Psychiatric Association Section of Religion, Spirituality and Psychiatry has committed to publicizing the Position Statement worldwide. **Aim:** to bring this statement, especially the seven recommendations, to the attention of the international psychiatric community, in particular the Russian psychiatric community. **Method:** a narrative review and the seven recommendations in the Position Statement are explained, thus demonstrating its importance. **Conclusion:** religion and spirituality in psychiatry are part of daily psychiatric practice, scientific research, residency training and continuous medical education, and the political and public realm. With the publication of the Position Statement, the Executive Committee of the World Psychiatric Association has made a major accomplishment that benefits psychiatry around the world.

Keywords: World Psychiatric Association, Position Statement, religion and spirituality, dialogue, recommendations

For citation: Verhagen P.J. Position Statement on Religion and Spirituality in Psychiatry: Seven Recommendations. *Psychiatry (Moscow)* (*Psichiatriya*). 2021;19(4):90–99. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-90-99>

ВСТУПЛЕНИЕ

В декабре 2015 г. исполнительный комитет (ИК) Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА) принял Заявление о положении религии и духовности в психиатрии [1]. С того времени секция ВПА по религии, духовности и психиатрии прилагает все усилия, чтобы это Заявление о положении религии и духовности в психиатрии стало известным во всем мире. В настоящее время доступны различные переводы с английского на другие языки (португальский, испанский, хинди, голландский), а на некоторые языки (французский, китайский, арабский) перевод еще выполняется. Настоящая публикация содержит перевод заявления на русский язык.

Идея Заявления о положении религии и духовности в психиатрии

Как секретарь секции ВПА по религии и духовности в психиатрии, я выступил с инициативой принять соответствующее Заявление о положении религии и духовности в психиатрии. Эта секция была основана в 2003 г. под председательством Herman M. van Praag. С 2006 г. секция работала в сотрудничестве со специальной группой по духовности и психиатрии Королевского колледжа психиатров в Лондоне. Это сотрудничество привело к публикации первого варианта заявления [2]. Однако Европейская комиссия в то время решила не включать этот вопрос в повестку дня Генеральной ассамблеи во время Всемирного конгресса ВПА в Праге, запланированного на сентябрь 2008 г., так как предполагалось, что эта идея не встретит понимания. В 2015 г., после некоторой подготовительной работы, доработанный проект документа был представлен и одобрен, после чего он был опубликован в февральском выпуске журнала *World Psychiatry* за 2016 г. В 2018 г. публикации Заявления о положении религии и духовности в психиатрии был посвящен тематический выпуск журнала *Mental Health, Religion & Culture* [3].

В настоящее время несколько национальных организаций приводят тему религии и духовности в психиатрии. Например, Американская психиатрическая ассоциация и Королевский колледж психиатров (Великобритания) опубликовали соответствующие заявления. В Бразилии, Южной Африке и Индии рабочие группы по религии и духовности в психиатрии связаны с национальными ассоциациями. В 2014 г. Психиатрическая ассоциация ЮАР опубликовала довольно пространное Заявление о включении духовности в практическую деятельность врачей-психиатров [4]. В 2016 г. Немецкое общество специалистов в области психиатрии, психотерапии, лечения психосоматических и неврологических заболеваний (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, DGPPN) представило заявление по этой же проблеме [5]. Голландская психиатрическая ассоциация (GGZ Nederland, Geestelijke Gezondheidszorg) и Голландская ассоциация психиатрической помощи и лечения наркозависимости

(Dutch Association of Mental Health and Addiction Care) недавно создали собственную платформу по религии, духовности и поиску смысла жизни. Стало известно, что на XVII съезде Российского общества психиатров (Санкт-Петербург, 15–18 мая 2021 г.) была создана специальная секция «Клиническая психиатрия, религиозность и духовность».

Принято, что национальные и международные ассоциации психиатров, такие как ВПА, сообщают в официальных документах от имени профессионалов о занимаемой позиции в отношении особо актуальных или спорных тем. Эти документы обычно известны как заявления о позиции или заявления о консенсусе.

В рамках ВПА (WPA) привлекать внимание к обоим типам документов и предлагать их считается задачей научных секций. Считается, что эксперты этих подразделений обладают знаниями и опытом для выявления и определения приоритетности проблем, требующих особого внимания по явной причине или по косвенным основаниям. После внесения такого предложения исполнком (ИК) и/или генеральная ассамблея (ГА) решают эти вопросы. Секции, конечно, также могут работать вместе над заявлениями о позиции или о консенсусе. Цель такого документа — подтвердить, что конкретная тема в психиатрии заслуживает большего, чем обычно, внимания — не только в повседневной практике, но также в исследованиях и обучении. Для такой международной организации, как ВПА (WPA), предлагаемая тема должна иметь глобальное значение, а обсуждаемые проблемы должны быть актуальными или вызывать серьезную озабоченность. Следует отметить, что есть разница между заявлением о позиции и заявлением о консенсусе. В заявлении о позиции исполнительный комитет выражает только свою позицию по определенному вопросу. Напротив, заявление о консенсусе получает одобрение всех национальных психиатрических ассоциаций, которые представлены на Генеральной ассамблее.

Выбор темы заявления о позиции (или заявления о консенсусе) должен отвечать пяти критериям:

- 1) актуальность для дальнейшего развития и практики психиатрии во всем мире;
- 2) доступность и достаточность научных исследований для обоснования важности проблемы;
- 3) достижение консенсуса соответствующих профессиональных организаций по рассматриваемой проблеме;
- 4) тема должна иметь общественную значимость;
- 5) признание риска нанесение ущерба психиатрии и пациентам в отсутствие заявления о позиции по обсуждаемой теме.

В предыдущих публикациях я неоднократно заявлял, что члены секции религии и духовности в психиатрии убеждены, что тема психиатрии и религии соответствует этим критериям. Поэтому нашей целью было прийти к заявлению о консенсусе, т.е. утверждению, одобренному всеми членами ВПА. Однако в 2008 г. и позже это оказалось нереализованным по многим

причинам, которые здесь невозможно подробно описать. В результате акцент сместился на заявление о позиции [6]. В данной статье я не пересматриваю вышеупомянутые критерии для обоснования заявления о позиции и его важности. Вместо этого теперь, когда изложена позиция, я считаю, что было бы более полезно сосредоточиться на семи рекомендациях и кратких комментариях к этим рекомендациям¹ [7].

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо принимать во внимание и тактично учитывать религиозные убеждения и практики пациентов, а также их духовность, что является важной составляющей сбора анамнеза психического заболевания.

В прошлом авторы часто писали об «утраченной дименсии», имея в виду представления психиатров о значимости религии, духовности и поиска смысла в жизни пациентов. В последнее время ряд событий положительно повлиял на отношение психиатров к этому вопросу. Транскультуральная психиатрия, конечно, проделала большую и ценную работу в том, что касается принятия во внимание религии и духовности. Из-за глобализации и мультикультурности общества религия больше не представляется единственной среди более или менее традиционных форм духовности. Религиозные воззрения и духовность занимают отчетливое место в обследовании конкретного пациента (Американская психиатрическая ассоциация, 2013). Следствия этой ситуации четко видны в «транскультуральном интервью» в соответствии с DSM-5 [8]. Это связано со вторым довольно радикальным изменением, реализованным в DSM-IV [9]. В DSM-IV была представлена транскультуральная формулировка, которая, как уже сказано, получила дальнейшее развитие в DSM-5. Но это еще не все. По сравнению с DSM-III был пересмотрен гlosсарий; исследования показали, что религиозные термины и понятия очень часто использовались в значении психопатологических нарушений. По мнению специалистов, вопрос был слишком значимым, так как религия представляла в невыгодном свете. В DSM-IV это было пересмотрено. Кроме того, код V (религиозная или духовная проблема) был введен в DSM-IV и сохранен в DSM-5 в разделе V62.89 [9, 10]. Благодаря этим изменениям появилась возможность для другого, более профессионального, отношения к данному вопросу, не делая эту тему более значимой, чем она есть на самом деле.

Третье событие, которое способствовало изменению отношения психиатров к религиозности и духовности пациентов, связано с вкладом позитивной психологии и позитивной психиатрии. Акцент на личном выздоровлении и благополучии означал переход от

мышления, в основном ориентированного на переживание слабости духа, к мышлению и деятельности, ориентированным на его укрепление [11]. В личном выздоровлении основное внимание уделяется целеполаганию, укреплению духа и надежде. Центральная тема — научиться жить с болезнью. В соответствии с этим наблюдается сдвиг в оценке результатов вмешательств для пациентов [12]. В то же время мы должны сделать вывод, что клиническая практика как в амбулаторных, так и в стационарных условиях отстает от этого развития. Одна из возможных причин этого заключается в том, что раньше называлось отрывом от религиозности [13]. Специалисты в области психического здоровья менее склонны отождествлять себя с определенной религиозной традицией. Однако с профессиональной точки зрения ошибочно полагать, что от психиатра требуется приверженность религиозным традициям при исследовании религиозных и духовных потребностей пациентов. Психиатр должен уметь слушать и действовать в соответствии с тем, что говорят сами пациенты.

Первая рекомендация означает, что религия, духовность и поиск смысла жизни больше не могут не учитываться в психиатрической практике. Слова «рутинно» и «существенно» более конкретно выражают важность религии, духовности и стремления к обретению смысла жизни: эти элементы могут играть рутинную роль в анамнезе каждого пациента, но могут иметь особое значение и быть необходимыми для прояснения некоторых аспектов проблемы и предотвращения игнорирования потребностей пациентов. Внимание к религии, духовности и поиску смысла жизни оправданно и уместно в процессе психиатрической оценки. Было сделано много предложений относительно «религиозного анамнеза» или истории духовной жизни как в исследовательском, так и в глубинном значении этих понятий. Вышеупомянутое транскультуральное интервью также свидетельствует об этом. Впоследствии результаты могут быть учтены при диагностике и при необходимости включены в план лечения.

2. Понимание религии и духовности и их вклада в диагностику, этиологию и лечение психических расстройств следует рассматривать в качестве важных компонентов как психиатрической подготовки, так и непрерывного профессионального развития.

Религия, духовность и поиск смысла жизни играют различную роль в моделях психопатологии. Они могут рассматриваться как фактор уязвимости (хотя доказательства этого все еще ограничены), а также как защитный и исцеляющий фактор (для этого есть разные доказательства) или как формирующий симптомы фактор психопатологии и даже как выражение психопатологии (для этого также имеется довольно много доказательств). Поэтому необходим дифференцированный взгляд на религию, духовность, поиск смысла жизни и психопатологию.

Однако модели и объяснения, основанные на биомедицинских представлениях, препятствуют

¹ Документ состоит из двух частей: преамбулы и набора из семи рекомендаций. Они размещены на сайте Научного центра психического здоровья в переводе на русский язык (документы WPA на website psychiatry.ru).

Таблица 1. Необходимые компетенции врачей-ординаторов психиатрической клиники (цит. по: de Oliveira E., Oliveira F.H.A., Peteet J.R., Moreira-Almeida A. [17])

Table 1. Competencies for psychiatry residents (after de Oliveira E., Oliveira F.H.A., Peteet J.R., Moreira-Almeida A. [17])

Знания/Knowledge
Врачи-психиатры должны подтвердить понимание следующих тем/Residents must show understanding of the following topics:
1. Исторические и демографические аспекты религиозных/духовных убеждений у разных групп пациентов/Historical and demographic aspects of religious/spiritual beliefs in different patient populations.
2. Исследование связи между религиозными/духовными убеждениями и физическим и психическим здоровьем/Research on the relationship between religious/spiritual beliefs and physical and mental health.
3. Психодинамические аспекты, включая вклад религиозных и духовных проблем в психопатологию (например, перенос и контрперенос)/Psychodynamic aspects involving religious and spiritual issues in psychopathology (e.g., transference and countertransference)
Навыки/Skills
Врачи-психиатры должны показать свою компетентность в следующих областях/Residents must show competence in the following areas:
1. Выяснение религиозного/духовного анамнеза/Taking a religious/spiritual history.
2. Включение биопсихосоциодуховных элементов в понимание пациента, отраженное в диагнозе и плане лечения/Incorporating bio-psychosocio-spiritual elements into the understanding of the patient, reflected in diagnosis and treatment plan.
3. Определение того, как их собственные религиозные/духовные убеждения могут повлиять на формулировку случая, диагноз и планы лечения/Identifying how their own religious/spiritual beliefs can impact their formulation of the case, the diagnosis, and treatment plans.
4. Распознавание и психотерапевтическая работа над реакциями переноса и контрпереноса/Recognizing and working on transference and countertransference reactions.
5. Принятие своевременного решения, когда уместно направить пациента к капелланам, духовным лидерам или целителям или проконсультироваться с ними/Deciding when it is appropriate to refer a patient to or consult with chaplains, spiritual leaders, or healers
Установки/Attitude
Врачи-психиатры должны обладать следующими установками/Residents must show the following attitudinal characteristics:
1. Осведомленность о религиозном и духовном опыте пациентов и его влиянии на их личность и мировоззрение, а также о предубеждениях, которые могут повлиять на лечение пациента/Awareness of patients' religious and spiritual experiences, the impact that these experiences have on their identity and worldview, and biases that could influence patient treatment.
2. Уважение и принятие разнообразия культурного и религиозного опыта/Respect for and acceptance of the diversity of cultural and religious experiences

такому компетентному подходу. Это также относится и к биопсихосоциальной модели, поскольку в ней делается упор на «биологическую» составляющую [12]. Тем не менее значительный объем научной литературы посвящен концептуальным вопросам, таким как более дифференцированные модели, например интеграция духовности в биопсихосоциальную модель, модель стресс-уязвимости [14], энактивизм [15] или модель «объяснительного плюрализма» [16]. Энактивизм — это позиция в когнитивной науке, которая утверждает, что познание возникает в результате динамического взаимодействия между действующим организмом и окружающей его средой.

Очевидна та мысль, что обучение и непрерывное образование должны обеспечивать практиков современными знаниями, навыками и непредвзятым отношением. Со временем было представлено множество учебных программ ординатуры по психиатрии с упором на религию и духовность. Недавно de Oliveira и соавт. предложили 12-часовой курс, который включает в себя концепции и доказательства, касающиеся религии и духовности, а также взаимоотношений с психическим здоровьем, принимая во внимание духовный анамнез/формулировку случая, исторические аспекты и исследования, основные местные религиозные и духовные традиции, дифференциальный диагноз духовных переживаний и психических расстройств, а также интеграцию религии и духовности в подходе к лечению [17]. Программа курса направлена на развитие широкого спектра компетенций, навыков и поведенческих характеристик (табл. 1).

Эта программа предоставляет информативный обзор того, что требуется от участников, но каждая программа должна быть учтена в соответствии с ее конкретными требованиями.

3. Существует потребность в дополнительных исследованиях о роли религиозного мировоззрения и духовности в психиатрии, особенно в области их клинического использования. Эти исследования должны охватывать самые разные культурные и географические особенности.

Научных доказательств более чем достаточно, чтобы подчеркнуть важность религии и духовности в психиатрии [18]. Например, исследования среди населения в целом показали, что поиск смысла жизни коррелирует с большей ее продолжительностью (отношение рисков 2,43; 95% доверительный интервал 1,57–3,75) [19], улучшением здоровья [20] и более высоким качеством жизни [21]. В систематическом обзоре 43 клинических исследований в 31 из них обнаружена положительная связь между религиозной/духовной вовлеченностью и более низким уровнем выраженности психических расстройств, восьми сообщалось как о положительных, так и отрицательных соотношениях, а в двух — об определенной связи с развитием психических расстройств [22]. Поиск смысла жизни (в религиозном понимании) коррелировал с меньшим вкладом депрессии и тревоги, меньшим количеством попыток самоубийства, меньшими проявлениями зависимости и лучшим качеством жизни, более быстрым выздоровлением от депрессивных симптомов и лучшими результатами лечения. В недавнем обзоре проспективных исследований также обнаружена положительная

взаимосвязь между религиозностью/духовностью и исходом депрессии [23]. Однако есть аспекты религии, такие как отчуждение, борьба и осознание греха, которые могут негативно сказываться на психическом здоровье. Кроме того, могут возникать психиатрические симптомы религиозного или духовного содержания (бред или галлюцинации). Поэтому крайне важно, чтобы эта тема получила дальнейшее развитие в клинической психиатрической практике. Хотя переменам положено начало, мы должны признать, что фактическое применение на практике таких данных было медленным. Это удивительно, потому что доказательства и основанная на них практика играют такую важную роль в психиатрии. Несмотря на доказательства положительных и отрицательных связей между религией и психическим здоровьем, психиатры, похоже, все еще неохотно принимают эти выводы во внимание. Почему? Это все еще слепая зона для психиатров? Есть ли здесь проблема установок или это обусловлено отсутствием образования и подготовки? Или, возможно, проблема связана с самими доказательствами? Их качество низкое, их применимость проблематична или они недостаточно актуальны? Интерпретация и применение доказательств, очевидно, зависит не только от эмпирических данных; отношение психиатра также играет важную роль в этом процессе. Поскольку психиатрия с самого начала занимала критическую позицию по отношению к религии, сохраняют ли психиатры в настоящее время критическое отношение к религии и духовности? Это не означает, что профессионалы должны сами занять религиозную позицию, но они должны уметь интегрировать религию и духовность в свой профессиональный опыт с помощью рефлексии (и саморефлексии) [6, 24].

4. Подход к религии и духовности должен быть ориентирован на человека. Психиатры не должны использовать свое профессиональное положение для пропаганды духовного или светского мировоззрения. От психиатров следует ожидать, что они всегда будут уважать духовные/религиозные верования и обычай своих пациентов, а также членов их семей и лиц, осуществляющих уход за ними, и быть чуткими к ним.

Хотя растет понимание того, что духовный опыт и религиозные практики могут быть важны для пациентов, этот вопрос остается спорным, а отношение к нему психиатров неоднозначным. Против этого выдвигается возражение: психиатры могут перейти через этические границы, т.е. могут навязать пациентам свои собственные верования или заставить пациентов раскрыть свои религиозные убеждения. Каждый документ по профессиональной этике гласит, что врачи/психиатры никогда не должны навязывать свои убеждения пациентам и должны подвергать их обсуждению только в том случае, если это каким-то образом имеет отношение к лечению и уходу за пациентами. Другими словами, этические принципы очень четкие [25].

Глагол «навязать» — часто используемое слово в дискуссиях об отношении психиатров к религии. Почти в каждом подобном руководящем документе, касающемся взаимоотношений между религией, духовностью и психиатрией, говорится, что психиатры не должны навязывать свои религиозные или светские взгляды своим пациентам. Помимо этических принципов кажется разумным предположить, что это сопротивление проистекает как минимум из двух влиятельных источников. Прежде всего, упомянем о том, что Max Weber (1864–1920) очень открыто сопротивлялся навязыванию личных ценностей науке [26]. Под возрастающим давлением рационализации он разделял факты и ценности, науку и религию; его влияние было огромным на протяжении десятилетий. Во-вторых, такое навязывание — серьезное нарушение психоаналитических принципов. R.B. Blass иллюстрирует это фактом из жизни З. Фрейда, который сам признавал, что на определенном этапе своей работы навязывал свои теории пациентам, что, безусловно, имело клиническое значение. Согласно R.B. Blass, убеждение или вера могут «возникать либо из соблазнительного желания (навязывания самих себя реальности), либо из нашей базовой открытости истине (навязывания реальности нам)» [27].

Это еще раз проливает свет на то, что эмпирические данные сами по себе недостаточно убедительны. Со временем было использовано несколько ключевых слов, чтобы охарактеризовать отношение психиатров к религии: они признаются, они не верят, они борются, они откладывают суждения или остаются в нерешительности. Однако наличие ответственного убеждения или суждения — это постоянная рефлексивная обязанность, и переработка нашего доксастического мышления² с его логикой убежденности, неверия, приостановления суждения является профессиональным требованием. Этот образ мышления частично проистекает из желания знать (или не знать); в психоаналитическом лексиконе это называется эпистемофильным инстинктом, т.е. инстинктом получения знаний [27]. Знание — это не что-то само по себе. Мы относимся к знаниям так же, как к объектам. «<Мы> любим вещи, ненавидим и хотим знать <...>. «...<Поскольку> мы также должны быть любимыми, бояться ненависти и хотеть, чтобы нас понимали» [28]. Это стремление к истине или знанию, очевидно, чревато опасностями и подводными камнями. Одна из них — «опасность думать, что мы знаем истину, быть убежденными в истине, хотя на самом деле мы этого не знаем, в то время как на самом деле мы навязываем наши предвзятые убеждения реальности» [27]. Сомнение было бы лучшей альтернативой, хотя оно могло быть основано на «страхе навязывания» [27]. Согласно интерпретации R.B. Blass представлений З. Фрейда, только когда мы способны различать наши опасные желания с позиции открытости реальности, мы можем доверять тому, что

² Тип логики в рассуждениях о веровании. — Примеч. ред.

знаем [27]. Только тогда появится профессиональное пространство для уважения и восприимчивости к духовным/религиозным убеждениям и практике пациентов, их семей и лиц, осуществляющих уход за ними.

5. Психиатры, независимо от их профессиональных убеждений, должны быть готовы работать с лидерами/членами религиозных общин, капеллами, пастырскими работниками и другими членами сообщества в поддержку благополучия своих пациентов и должны поощрять их междисциплинарную работу. Коллеги поступают так же.

В 2014 г. президент APA R. Summergrad выступил с инициативой партнерства с заинтересованным духовенством «с целью улучшения понимания психических заболеваний и снижения стигмы в религиозных общинах» [29]. Инициированный таким лидером общественного мнения, как президент Американской психиатрической ассоциации (APA), этот шаг дал огромный импульс, особенно с учетом того, что психиатрия долгое время игнорировала сотрудничество с духовенством и духовными лидерами. Руководство по психическому здоровью для религиозных лидеров,данное в 2018 г., стало результатом этого партнерства [30]. Партнерство и сотрудничество также являются одним из трех измерений стратегических рамок плана действий WPA на 2017–2020 гг. [31].

Инициативы выдвигаются и с другой стороны. Всемирный совет церквей, отмечая, что церкви играют важную роль в сфере здравоохранения, и подтверждая, что здоровье и исцеление являются центральными элементами христианского служения, разработал свою программу, способствующую укреплению здоровья [32]. Программа основана на четырех принципах: 1) церковь — это место санитарного просвещения; 2) церковь — это место практических действий; 3) церковь — это место для защиты и заботы о творении; 4) церковь — это место силы общественного свидетельства. Я не буду вдаваться в богословское объяснение и предпосылки этих принципов, но идея ясна и прямолинейна. Мы не сможем достичь каких-либо целей, связанных с укреплением здоровья, если мы не будем работать вместе с местными сообществами и расширять их возможности. В соответствии со своим американским аналогом, программа заявляет, что церкви могут содействовать в оказании психологической помощи, борясь со стигмой и дискриминацией, отстаивая права и достоинство человека, обеспечивая участие квалифицированных медицинских работников, уход и поддержку [32, 33].

Еще одна долгожданная инициатива реализована в Москве.

В Москве в ФГБНУ НЦПЗ в апреле 2017 г. прошла Международная конференция «Религиозность и клиническая психиатрия» под эгидой Всемирной психиатрической ассоциации (WPA), соорганизаторами которой являлось Российское общество психиатров (РОП). (В мероприятии приняли участие 356 человек из 19 субъектов РФ, а также представители

из Великобритании, Швейцарии, Нидерландов, Израиля, США.) Рассматривались вопросы религиозности в рамках клинической практики, включая проблемы определения нормальной и патологической религиозности; феноменологии бреда одержимости и религиозно-архайического бредового комплекса, онейроидно-кататонических состояний с религиозным содержанием при шизофрении, проблемы религиозных копинг-стратегий при психических расстройствах, в частности способы совладания с патологической реакцией горя в позднем возрасте; вопросы психотерапевтической тактики в контексте религиозной картины мира. Было отдельно указано на необходимость взаимодействия психиатров со священнослужителями в ситуациях, когда пациенты являются верующими.

В рамках работы Межсоборного присутствия Русской православной церкви, являющейся наиболее крупной религиозной организацией в России, создан специальный Экспертный совет по пастырскому попечению о душевнобольных, по инициативе которого в 2018–2019 гг. в московском Данилове монастыре в помещении отдела внешних церковных связей Московского патриархата (Department of External Church Relations of the Moscow Patriarchate) были проведены международные конференции³ с участием представителей христианских конфессий и психиатрического сообщества, на которых были высказаны предложения о необходимости тесного сотрудничества священнослужителей и психиатров, а также идеи об общей ответственности духовенства и медицинских работников за организацию психиатрической и духовной помощи душевнобольным. Была подчеркнута важность преподавания священнослужителям основ психиатрии и знакомства психиатров с основами религиозных учений и деятельностью религиозных организаций. Важнейшим итогом усилий экспертного совета по пастырскому попечению о душевнобольных явилась подготовка специального документа Межсоборного присутствия «Пастырское попечение в Русской православной церкви о психически больных» и издание специального руководства для священнослужителей «Основы пастырской психиатрии» (М.: Издательство Московской патриархии, 2021. 232 с.), направленных на повышение компетенции священнослужителей в отношении выявления психической патологии и дифференциации нормальной и патологической религиозности. Польза рекомендации работать в сотрудничестве с церковью может быть проиллюстрирована на основе предварительных результатов исследований, преследующих несколько целей. В одном из них показано, что церковь пытается адаптировать использование религиозных традиций к определенным состояниям

³ Материалы обеих конференций изданы Научным центром психического здоровья: Психиатрия и религия: Материалы международной конференции (Москва, 13–14 ноября 2018 г.) / отв. ред. профессор, д.м.н. В.Г. Каледа, к.м.н. Г.И. Копейко. СПб.: Скифия-принт, 2019. 168 с.; Психическое здоровье и религиозный опыт: Материалы международной конференции (Москва, 7–8 ноября 2019 г.) / отв. ред. к.м.н. Г.И. Копейко, к.м.н. О.А. Борисова. СПб.: Скифия-принт, 2020. 196 с.

психического здоровья, например к деменции [34]. В другом исследовании изучали результаты сотрудничества профессионалов, например капелланов и медсестер [35], или перспектив совместной работы клинических психологов и духовно-религиозных целителей [36]. Рассмотрены эффекты некоторых вмешательств, таких как молитва, в лечении боли [37]. Эти исследования свидетельствуют об интересе к данной области и раскрывают множество возможностей и подходов, которые, хотя и имеют ограничения, создают возможности продвигать идею и намерение сотрудничества.

6. Психиатры должны обнаруживать свою осведомленность, уважение и чуткость к той важной роли, которую духовность и религия играют для многих сотрудников и волонтеров в выборе и формировании работы в области охраны психического здоровья.

Шестая рекомендация относится к аспекту выполнения работы — оплачиваемой или добровольной, — которая, вероятно, уже не так привычна, как раньше. Однако мы знаем, что многие сотрудники и волонтеры могут воспринимать такую работу как то, что они называют призванием. Это мнение ценно для них и поэтому его следует уважать. Так что было бы полезно вкратце поразмышлять над понятием «призвание». Эту конструкцию можно разделить на: 1) отношение человека к требованиям жизни; 2) намерение человека работать со своими талантами; 3) способ, которым человек придает содержание своему ученичеству, будучи последователем или лидером религиозной или духовной традиции [38]. Это называется «основным призванием». Его выражение — «вторичное призвание» — проявляется в обязательствах человека. Самая важная часть призыва — это ценность личности. В этом смысле призвание оказывается частью личности, и человек живет в соответствии со своим призванием и растет в нем, и наоборот. Нет необходимости ограничивать взгляд на призвание только христианским мировоззрением. Помимо религиозной трактовки призыва существуют также духовно-гуманистические взгляды. Например, призвание — это то, что человек воспринимает как цель своей жизни [39]. Недавние исследования показали, что концепция призыва продолжала развиваться параллельно с изменениями значения концепций в религиозной и духовной сфере: от «призыва следовать за Христом» к более эгоцентричной концепции, как говорилось выше. Призвание — это что угодно, только не старомодное понятие. Связанное с хорошим здоровьем, призвание направлено на саморазвитие и процветание [39].

Стратегия более справедливого отношения к сотрудничеству и уважению к профессии состоит в том, чтобы работать в междисциплинарном контексте над совместным подходом и набором практических рекомендаций. Как мы заняты разделением задач между практикующими врачами, медсестрами и кураторами, персоналом, обладающим практическим опытом, и духовными опекунами — священнослужителями? Какие

инструменты в отношении диагностики, методов и вмешательств (и соответствующих этических аспектов) доступны в области поиска смысла и духовности и как их можно реализовать? Перспектива больных, клиентов психотерапевтов и близких родственников — это отправная точка. «Отрыв от религиозности» всегда играл здесь роль: больные и пациенты психотерапевтов, а также медсестры обычно придают большее значение религиозности, духовности и поиску смысла существования, чем психологи и психиатры. Поэтому потребности больных и пациентов психотерапевтов в области поиска смысла и духовности требуют внимания. Это также дает возможность расставить приоритеты и укрепить положение духовников-священнослужителей в сфере охраны психического здоровья и оптимизировать их сотрудничество с другими профессионалами. Таким образом, должно стать возможным удовлетворение религиозных и духовных потребностей, призвания и этических принципов с сугубо профессиональным поведением [40].

7. Психиатры должны быть осведомлены о потенциальной пользе и вреде религиозных, духовных и светских мировоззрений и практик и быть готовыми критически и беспристрастно делиться этой информацией с более широким сообществом в поддержку укрепления здоровья и благополучия.

Я хотел бы обсудить несколько аспектов, связанных с этой рекомендацией, которые касаются пропаганды компетентности в области здоровья. Нет сомнений в том, что здоровье (в том числе психическое) — это общественная и политическая проблема. Религиозное или духовное благополучие не было включено в уставившее (1948 г.) определение здоровья, предложенное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). С тех пор были сформулированы новые определения. Например, в 1984 г. ВОЗ заявила, что здоровье — это не состояние, а динамический баланс устойчивости, т.е. есть ресурс для жизни. В этой пересмотренной версии, используемой до сих пор, здоровье определяется как степень, в которой человек или группа могут реализовать свои чаяния, удовлетворить потребности и изменить окружающую среду или справиться с ней (ВОЗ, 2018). Религия, духовность или поиск смысла жизни прямо не упоминаются, но, вероятно, подразумеваются в таких ключевых словах, как устойчивость, стремления, потребности и преодоление трудностей. Однако в 2001 г. ВОЗ признала, насколько сложно понять психическое здоровье и психическое функционирование и что с межкультурной точки зрения невозможно сформулировать всеобъемлющее определение [41]. Помимо определения ВОЗ также разработала инструменты для измерения качества, в которые действительно была включена религиозная область [42]. С тех пор были предприняты попытки прийти к новому определению, включающему духовные и экзистенциальные темы в качестве измерения здоровья [43]. Это тема важна в открытом доступе. Здоровье — это не цель как таковая, а средство для достижения важных

целей и существования, имеющего смысл; это влияет на всех нас. Религия, духовность и экзистенциальная ориентация — это источники поддержки, позволяющие справиться с проблемами, с которыми без них трудно справиться.

В связи с этим в своем плане действий на 2017–2020 гг. ВПА сформулировала важные стратегии по укреплению психического здоровья и повышению доступности и качества психиатрической помощи [31]. План действий основан на трех принципах: значимость психического здоровья и психиатрической помощи для конкретных целевых групп, содействие стимулирующим мероприятиям и сотрудничество с партнерами [31]. Согласно этому плану действий, психиатры — исходя из своего опыта — должны способствовать укреплению и улучшению психического здоровья. Из вышесказанного ясно, что религия и духовность также могут способствовать улучшению психического здоровья и выздоровления и, следовательно, могут быть частью пропаганды здоровья. В этом контексте я хочу привести два ярких и, возможно, неожиданных примера пропаганды здоровья: содействие процветанию человека [44] и определение всепрощения как проблемы общественного здравоохранения [45]. Во-первых, человеческое процветание предполагает не только психологическое благополучие. Люди могут процветать, даже если они страдают психическим заболеванием. Личное выздоровление — это больше, чем просто облегчение симптомов. Во-вторых, всепрощение — это мощное вмешательство, которое укрепляет здоровье и целостность даже в национальном и международном масштабе. Вот почему процветание и всепрощение так важны для общественного здоровья. Неужели это слишком много требует от психиатров? Опять же, речь идет о повышении осведомленности о том, что служит психическому здоровью с точки зрения личного выздоровления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно утверждать, что Заявление ВПА о положении религии и духовности предназначено для расширения осведомленности об их важности в психиатрии. Психиатр или специалист в области психического здоровья если будет понимать пациента как личность, помещая уникального человека в центр внимания. Утверждение и публикация Заявления о религии и духовности в психиатрии представляется важным шагом в этом направлении. Не так давно отношения между психиатрией и религией характеризовались противостоянием. Наряду с этим, одинаково разрушительна дуалистическая позиция с наведением непроницаемых границ между психиатрией и религией, каждая из которых занимает свою собственную область [46].

Задача, на решение которой направлено анализируемое заявление, — это диалог о предпосылках, предположениях, человеческом видении и ценностях

в отношении интерпретации и применения эмпирически полученных данных. Основной диалог ведется между пациентом и психиатром (и другими специалистами в области психического здоровья), а также всеми другими заинтересованными сторонами. Заявление о месте религии и духовности утверждает этот диалог.

Принятие заявления — это важный шаг. Следует подчеркнуть, что еще предстоит проделать большую работу не только в области исследований, но и в сфере образования, т.е. психиатрической подготовки, а также в непрерывном образовании и обучении.

Тем временем была создана крупная международная междисциплинарная сеть в области психиатрии, которая смягчает культурные различия. Во всем мире ведется научная и клиническая работа, направленная на дальнейшее развитие нашего понимания всего, что связано с важностью религии, духовности и стремлений, значения для психического здоровья и психопатологии. Действительно, религия, духовность и поиск смысла жизни не утратили актуальности, но продолжают приобретать новые формы взаимоотношений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Moreira-Almeida A, Sharma A, van Rensburg BJ, Verhagen PJ, Cook CC. WPA Position Statement on Spirituality and Religion in Psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(1):87–88. doi: 10.1002/wps.20304 PMID: 26833620; PMCID: PMC4780301
- Verhagen PJ, Cook Ch. Epilogue: Proposal for a World Psychiatric Association Consensus or Position Statement in Spirituality and Religion in psychiatry. In: Verhagen PJ, van Praag HM, López-Ibor JJ Jr., Cox JL, & Moussaoui D. (Eds.). *Religion and psychiatry: Beyond boundaries* Chichester: Wiley-Blackwell. 2010:615–631.
- Verhagen PJ. Psychiatry and religion: consensus reached! *Mental Health, Religion & Culture*. 2017;20(2):1–12. doi: 10.1080/13674676.2017.1334195
- Janse van Rensburg ABR. South African Society of Psychiatrists guidelines for the integration of spirituality in the approach to psychiatry practice. *South African Journal of Psychiatry*. 2014;20:133–139. doi: 10.7196/sajp.593DGPPN
- Utsch M, Anderssen-Reuster U, Eckhard F, Gross W, Murken S, Schouler-Ocak M, Stotz-Ingenlath G. Empfehlungen zum Umgang mit Religiosität und Spiritualität in Psychiatrie und Psychotherapie. *Spiritual Care* 2016;6(1):141–146. doi: 10.1515/spir-care-2016-02206
- Verhagen P.J. Psychiatry and religion. Controversies and consensus: A matter of attitude. Düren: Shaker Verlag. 2019.
- Peteet JR. The WPA position paper on spirituality and religion in psychiatry: A North American perspective. *Mental Health, Religion and Culture*. 2017;20(6):1–6. doi: 10.1080/13674676.2017.1380128

8. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. DSM-5™. Washington: American Psychiatric Publishing. 2013.
9. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association. 1994.
10. Turner RP, Lukoff D, Barnhouse RT, Lu FG. Religious or spiritual problem. A culturally sensitive diagnostic category in the DSM-IV. *J Nerv Ment Dis.* 1995;183(7):435–444. doi: 10.1097/00005053-199507000-00003 PMID: 7623015
11. Oades LG, Mossman L. The science of wellbeing and positive psychology. In: M. Slade, L. Oades, & A. Jarden (Eds.), *Wellbeing, recovery and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press. 2017:7–23.
12. Slade M. The contribution of mental health services to recovery. *Journal of Mental Health.* 2009;18(5):367–371.
13. Heffernan S, Neil S, Weatherhead S. Religion in inpatient mental health: a narrative review. *Mental Health Review Journal (MHRJ).* 2014;19(4):221–236. https://doi.org/10.1108/MHRJ-09-2014-0035
14. Braam AW. Religion and spirituality in prevention and promotion in mental health. In B.P. Mosqueiro, D. Bhugra, & A. Moreira-Almeida (Eds.), *Spirituality and mental health across cultures* (in press). Oxford: Oxford University Press. 2021.
15. de Haan S. An enactive approach to psychiatry [Special issue] *Philosophy, Psychiatry, & Psychology.* 2020;27(1):3–25. doi: 10.1353/ppp.2020.0001
16. Kendler KS. The dappled nature of causes of psychiatric illness: replacing the organic-functional/hardware-software dichotomy with empirically based pluralism. *Mol Psychiatry.* 2012;17(4):377–388. doi: 10.1038/mp.2011.182 PMID: 22230881; PMCID: PMC3312951
17. de Oliveira E, Oliveira FHA, Peteet JR, Moreira-Almeida A. Religiosity and spirituality in psychiatry residency programs: why, what, and how to teach? *Braz J Psychiatry.* 2020;S1516-44462020005035204. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1106 Epub ahead of print. Erratum in: *Braz J Psychiatry.* 2021 Jul 21; PMID: 33111775
18. Vander Weele TJ. Religion and health: a synthesis. In: J.R. Peteet, & M.J. Balboni (Eds.), *Spirituality and Religion within the Culture of Medicine: From Evidence to Practice*. New York, NY: Oxford University Press. 2017:357–401.
19. Alimujiang A, Wiensch A, Boss J, Fleischer NL, Mondul AM, McLean K, Mukherjee B, Pearce CL. Association Between Life Purpose and Mortality Among US Adults Older Than 50 Years. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e194270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4270 PMID: 31125099; PMCID: PMC6632139
20. Aftab A, Lee EE, Klaus F, Daly R, Wu TC, Tu X, HuegexS, Jeste DV. Meaning in Life and Its Relationship With Physical, Mental, and Cognitive Functioning: A Study of 1,042 Community-Dwelling Adults Across the Lifespan. *J Clin Psychiatry.* 2019;81(1):19m13064. doi: 10.4088/JCP.19m13064 PMID: 31846240; PMCID: PMC7138140
21. Vitorino LM, Lucchetti G, Leao FC, Vallada H, Peres MFP. The association between spirituality/religiousness and mental health. *Scientific Reports.* 2018;8:article 17233. doi.org/10.1038/s41598-018-35380-w
22. Bonelli RM, Koenig HG. Mental disorders, religion and spirituality 1990 to 2010: a systematic evidence-based review. *J Relig Health.* 2013;52(2):657–673. doi: 10.1007/s10943-013-9691-4 PMID: 23420279
23. Braam AW, Koenig HG. Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *J Affect Disord.* 2019;257:428–438. doi: 10.1016/j.jad.2019.06.063 PMID: 31326688
24. Glas G. Person-centered care in psychiatry. Self-relational, contextual and normative perspectives. London: Routledge. 2019 doi: 10.4324/9780429242960 eBook ISBN9780429242960
25. Cook CCH, Powell AE, Sims A, Egger S. Spirituality and secularity: professional boundaries in psychiatry. *Mental Health, Religion and Culture.* 2011;14(1):35–42. http://dx.doi.org/10.1080/13674676.2010.484935
26. Weber M. *Wissenschaft als Beruf* 1917/1919. Studienausgabe der Max Weber — Gesamtausgabe. 1994. Band I/17. Tübingen: J.C.B. Mohr (Paul Siebeck).
27. Blass RB. The quest for truth as the foundation of psychoanalytic practice: a traditional freudian-kleinian perspective. *Psychoanal Q.* 2016;85(2):305–337. doi: 10.1002/psaq.12075 PMID: 27112741
28. Britton R. *Belief and Imagination*. Routledge. 1998: 240 p. ISBN 9780415194389
29. Summergrad P. Psychiatry and the faith community. *Psychiatric News.* 2014; 49 (16):1–1. doi: 10.1176/appi.pn.2014.8b24
30. American Psychiatric Association. *Mental health. A guide for faith leaders*. Washington: American Psychiatric Association Foundation. 2018 Retrieved August 15, 2020, from <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/cultural-competency/engagement-opportunities/mental-health-and-faith-community-partnership>
31. Herrman H. The WPA Action Plan 2017–2020. *World Psychiatry* 2017;16(3):329–330. doi: 10.1002/wps.20471 PMID: 28941086; PMCID: PMC5608810
32. Makoka M. Health-promoting churches. Reflections on health and healing for churches on commemorative world health days. Geneva: WCC Publications. 2020:76 p. ISBN: 978-2-8254-1708-9
33. Vanier J, Swinton J. *Mental Health: The Inclusive Church Resource*. London: Darton, Longman and Todd Ltd. 2014:96 p. ISBN: 0232530661; ISBN-13(EAN): 9780232530667
34. Epps F, Choe J, Alexander K, Brewster G. Designing Worship Services to Support African-American Persons Living with Dementia. *J Relig Health.* 2020;59(4):2163–2176. doi: 10.1007/s10943-020-00993-x PMID: 32020382

35. Taylor EJ, Li AH. Healthcare Chaplains' Perspectives on Nurse-Chaplain Collaboration: An Online Survey. *J Relig Health.* 2020;59(2):625–638. doi: 10.1007/s10943-019-00974-9 PMID: 31912352
36. Liem A. "Doing My Profession is also Part of Worship": How Clinical Psychologists Address Aspects of Spirituality and Religion in Indonesia. *J Relig Health.* 2020;59(3):1434–1457. doi: 10.1007/s10943-019-00880-0 PMID: 31286337
37. Illueca M, Doolittle BR. The Use of Prayer in the Management of Pain: A Systematic Review. *J Relig Health.* 2020;59(2):681–699. doi: 10.1007/s10943-019-00967-8 PMID: 31912350
38. Dunbar S, Frederick T, Thai Y, Gill J. Calling, caring, and connecting: burnout in Christian ministry. *Mental Health, Religion & Culture* 2020;23(2):173–186.
39. Duffy RD, Dik BJ, Douglass RP, England JW, Velez BL. Work as a calling: A theoretical model. *J Couns Psychol.* 2018;65(4):423–439. doi: 10.1037/cou0000276 PMID: 29999369
40. Braam AW. Towards a multidisciplinary guideline religiousness, spirituality, and psychiatry: what do we need? *Mental Health, Religion and Culture.* 2017;20:579–588. <https://doi.org/10.1080/13674676.2017.1377949>
41. WHO 2018 retrieved 29 July 2020 <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
42. WHOQOL SRPB Group. A cross-cultural study of spirituality, religion, and personal beliefs as components of quality of life. *Soc Sci Med.* 2006;62(6):1486–1497. doi: 10.1016/j.socscimed.2005.08.001 PMID: 16168541
43. Huber M, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JW, Schnabel P, Smith R, van Weel C, Smid H. How should we define health? *BMJ.* 2011;343:d4163. doi: 10.1136/bmj.d4163 PMID: 21791490
44. VanderWeele TJ. On the promotion of human flourishing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(31):8148–8156. doi: 10.1073/pnas.1702996114 PMID: 28705870; PMCID: PMC5547610
45. VanderWeele TJ. Is Forgiveness a Public Health Issue? *Am J Public Health.* 2018;108(2):189–190. doi: 10.2105/AJPH.2017.304210 PMID: 29320296; PMCID: PMC5846597
46. Barbour IG. When science meets religion. Enemies, strangers, or partners? New York: Harper San Francisco. 2000:205 p.

Сведения об авторе

Петер Дж. Ферхаген, профессор, доктор медицины, психиатр, групповой психотерапевт, теолог, Центральный институт психического здоровья, Хардервейк, Нидерланды, <https://orcid.org/0000-0002-6045-1976>
p.verhagen@ggzcentraal.nl

Information about author

Peter J. Verhagen, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Psychiatrist, Group Psychotherapist, Theologian, GGZ Centraal Mental Health Institution, Harderwijk, Netherlands, <https://orcid.org/0000-0002-6045-1976>
p.verhagen@ggzcentraal.nl

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

No conflict of interests.

Дата поступления 07.04.2021
Received 07.04.2021

Дата рецензии 07.09.2021
Revised 07.09.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021

© Н.Ю. Сафонова, Н.В. Семенова, 2021

НАУЧНЫЙ ОБЗОР**УДК 616.899-053.9**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108>

Проблема взаимосвязи депрессии и деменции в контексте влияния на показатели смертности

Наталья Ю. Сафонова, Наталья В. Семенова

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Юрьевна Сафонова, astarta10@yandex.ru

Резюме

Цель обзора: обобщить данные исследований о депрессивных расстройствах при деменции, уточнить наличие факторов их влияния на показатели смертности при деменции. **Материалы и методы:** для составления обзора литературы по ключевым словам «деменция», «смертность» и «депрессия», «dementia», «depression», «mortality» отобраны и проанализированы статьи в базах MEDLINE/PubMed и eLibrary с 2000 по 2020 г., а также релевантные ссылки в списках литературы анализированных статей. Из 245 русскоязычных и 142 англоязычных статей для дальнейшего анализа были отобраны 64 публикации. **Результаты:** взаимосвязь между депрессией и деменцией позднего возраста сложна и до сих пор продолжает обсуждаться. Депрессия может быть как фактором риска развития деменции, так и продромальным синдромом либо сопровождать развитие деменции. Депрессия является частым явлением при всех типах деменции и на всех стадиях заболевания, в том числе при легких когнитивных нарушениях. Депрессия и сосудистая деменция могут оказывать синергетическое влияние на смертность. **Заключение:** полученные в ходе исследования результаты важны для целостного понимания особенностей ведения пациентов с различными видами деменции.

Ключевые слова: деменция, смертность, депрессия

Для цитирования: Сафонова Н.Ю., Семенова Н.В. Проблема взаимосвязи депрессии и деменции в контексте влияния на показатели смертности. *Психиатрия*. 2021;19(4):100–108. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108>

REVIEW**УДК 616.899-053.9**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108>

The Relationship Between Depression and Dementia in the Context of the Impact on Mortality Rates

Natalia Yu. Safonova, Natalia V. Semenova

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Natalia Yu. Safonova, astarta10@yandex.ru

Summary: the aim of the study was to summarize research data on depressive disorders in dementia and to clarify the presence of their impact on mortality rates in dementia. **Materials and methods:** To compile a literature review on the keywords “dementia”, “mortality” and “depression”, papers were selected and analyzed in the MEDLINE/PubMed and eLibrary databases from 2000 to 2020, as well as relevant references of the analyzed papers. Of the 245 Russian-language and 142 English-language papers, 64 publications were selected for further analysis. **Results:** the relationship between depression and dementia in late life is complex and is still under debate. Depression can be both a risk factor for the development of dementia and prodromal syndrome, or accompany the development of dementia. Depression is common in all types of dementia and in all stages of the disease, including mild cognitive impairment. Depression and vascular dementia may have a synergistic effect on mortality. **Conclusion:** the results obtained in the course of the study are important for integral understanding of the peculiarities of managing patients with various types of dementia.

Keywords: dementia, depression, mortality

For citation: Safonova N.Yu., Semenova N.V. The Relationship Between Depression and Dementia in the Context of the Impact on Mortality Rates. *Psychiatry (Moscow) (Psichatriya)*. 2021;19(4):100–108. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-100-108>

ВВЕДЕНИЕ

Деменция в наше время остается одной из актуальных проблем как с медицинской, так и с социально-экономической точек зрения. Увеличение внимания к данной проблеме обусловлено естественным процессом старения населения мира. Заболеваемость психическими расстройствами в позднем возрасте неуклонно растет, поэтому проблема совершенствования геронтопсихиатрической помощи остается одной из первоочередных задач современной психиатрии [1, 2].

Прогрессирующее увеличение численности старших возрастных групп является важной демографической тенденцией и обуславливает рост доли специфических заболеваний позднего возраста, особенно когнитивных расстройств. На болезнь Альцгеймера приходится 50–75% случаев деменции нейродегенеративной природы [3, 4]. Один новый случай болезни Альцгеймера возникает в мире каждые 3 с, и почти миллион вновь заболевших регистрируется ежегодно [5].

Во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), насчитывается около 50 млн пациентов с деменцией. Ежегодно выявляются более 10 млн новых случаев деменции различной этиологии. Причины, приводящие к развитию этого заболевания, многообразны и не до конца изучены. По прогнозам ВОЗ, предполагается как минимум удвоение числа пациентов каждые 20 лет. Согласно прогнозу 2010 г., ожидается увеличение заболеваемости деменцией от 36 млн (или 0,5% жителей Земли) до 115 млн к 2050 г., где особенный вклад в увеличение числа заболевших будет принадлежать странам со средним доходом населения (от 58% от общего числа до 71% к 2050 г.) [6].

Прогностические критерии деменции крайне важны не только для адекватной организации медицинской помощи и формирования работы социальных служб, но и для родственников больных деменцией в связи с неизбежным наступлением периода постоянного ухода за лицами с этим заболеванием. Течение заболевания при деменциях позднего возраста заключается в постепенном неуклонном нарастании психопатологической и неврологической симптоматики с неизбежной утратой самообслуживания и летальным исходом. По данным статистики, каждый третий взрослый старше 60 лет умирает в состоянии деменции [1]. Современные эпидемиологические исследования устойчиво подтверждают увеличение показателей смертности от деменции [7–9]. Кроме того, пациенты с психическими заболеваниями, в том числе с деменцией, по данным разных авторов, имеют более высокий риск ранней смерти от несчастных случаев и других причин [10, 11].

Изучение показателей с учетом причин смертности позволяет получить более полную картину демографической ситуации, выявить причины смертности, влияя на которые, можно снизить смертность и увеличить продолжительность жизни населения, проанализировать

эффективность реализуемых мероприятий по снижению уровня смертности.

Научные обзоры прошлых лет подробно рассматривают причины смерти и факторы, влияющие на показатели смертности больных деменцией [1, 12, 13].

Особый клинический и научный интерес представляет сочетанная психическая патология у пациентов с деменцией. Наиболее распространенными формами деменций являются деменция при болезни Альцгеймера и сосудистая деменция. Зачастую имеет место сочетание типов деменции (деменция при болезни Альцгеймера сочетается с сосудистой), смешанные формы представлены в более чем 25% случаев [14]. Некогнитивные психические и поведенческие симптомы чаще составляют часть клинической картины сосудистой деменции [15, 16].

Так, по данным исследований, при болезни Альцгеймера наличие депрессии является прогностически неблагоприятным признаком. У таких пациентов отмечается высокий риск эпизодов возбуждения, психозов [2, 17]. У больных сосудистой деменцией чаще наблюдаются агрессивное поведение, импульсивные расстройства.

Сочетание депрессии и деменции привлекает к себе внимание специалистов в связи с высокой частотой такой сочетанной патологии и возникающими на ее фоне диагностическими, терапевтическими и прогностическими трудностями. Распространенность депрессивных синдромов у пациентов пожилого возраста достаточно велика и колеблется, по данным разных авторов, от 3 до 30% [18].

Во многих исследованиях изучалось, повышало ли наличие депрессии риск развития ее в деменцию, но полученные данные оказались противоречивы, хотя связь между этими синдромами присутствует [19, 20]. Таким образом, является ли депрессия фактором риска развития деменции или проромальной стадией, до сих пор не ясно. Также неоднозначны данные исследований относительно показателей смертности при сочетании деменции с депрессией.

Таким образом, результаты исследований с одной стороны показывают, что депрессия, возможно, связана с повышенной смертностью у пациентов с легкой деменцией, а учитывая, что депрессия поддается лечению, скрининг депрессии и лечение депрессии могут быть важны уже на самой ранней стадии деменции для снижения смертности [21, 22]. В других исследованиях подчеркивается, что наличие депрессии никак не влияет на увеличение смертности при деменции. Кроме того, выявлены более низкие показатели смертности при депрессии среди пациентов азиатского происхождения с деменцией в Великобритании и США [23, 24].

Цель обзора — обобщить данные современных исследований о депрессивных расстройствах при деменции, уточнить наличие влияния депрессивных расстройств на показатели смертности при деменции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для составления обзора литературы по ключевым словам «деменция», «смертность» и «депрессия», «dementia», «depression», «mortality» отобраны и проанализированы статьи в базах MEDLINE/PubMed и eLibrary с 2000 по 2020 г., а также релевантные ссылки в списках литературы анализированных статей. Из 245 русскоязычных и 142 англоязычных публикаций для дальнейшего анализа были отобраны 64 статьи, посвященные одновременно вопросу депрессии и деменции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема коморбидности депрессии и деменции

В настоящее время существуют три основных гипотезы сочетания синдромов деменции и депрессии. Первая рассматривает депрессию как один из факторов риска, предрасполагающих к развитию деменции в дальнейшем [25], причем эта вероятность увеличивается, если депрессия сочеталась с подтвержденными когнитивными нарушениями. Некоторые авторы полагают, что поздняя депрессия с когнитивными нарушениями является продромальной стадией деменции альцгеймеровского типа. Приверженцы второй гипотезы полагают, что депрессия развивается вторично у пациентов с деменцией, при этом ухудшая течение основного заболевания. Чем в более позднем возрасте развивается депрессия, тем выше риск деменции. Третья гипотеза рассматривает депрессию и деменцию как отдельные самостоятельные заболевания, не связанные между собой, а их сочетание может быть случайным.

В обзоре W. Wiels и соавт. (2020) подчеркивается, что из данных 31 исследования не удается сделать убедительный вывод, является ли депрессия фактором риска или проромальной стадией деменции [26].

Данные литературы свидетельствуют, что у пациентов с деменцией зачастую обнаруживаются и другие психопатологические расстройства. Показано, что некогнитивные психические расстройства при деменциях различного типа наблюдаются у 61% из общей популяции пациентов с деменцией, причем у стационарных пациентов этот показатель существенно выше [27]. Некогнитивные нарушения наряду с выраженным когнитивным дефицитом при деменциях становятся дополнительным источником стресса и ухудшения качества жизни пациентов и их родственников [28]. Кроме того, описана гетерогенность проявлений деменции при болезни Альцгеймера на основании анализа клинического полиморфизма поведенческих нарушений, когнитивных расстройств и функциональных состояний при этом заболевании, что позволяет сомневаться в единой модели патогенеза болезни Альцгеймера [29].

По данным литературы, депрессия, особенно в позднем возрастном периоде, часто сопутствует деменции [30]. Депрессивная симптоматика присутствует почти

у половины пациентов, страдающих деменцией [31, 32]. При этом пациент с деменцией зачастую уже не состоянии в силу нарастающего когнитивного дефицита описать типичные для депрессивного синдрома жалобы, что создает определенные сложности в своевременной диагностике депрессии [33]. Такие пациенты могут жаловаться на болевые синдромы, соматические нарушения и т.д. Определенные сложности вызывает разграничение апатии и депрессии на ранних стадиях болезни Альцгеймера, так как они могут требовать несколько разных терапевтических подходов [28].

Взаимосвязь между депрессией и деменцией позднего возраста сложна и до сих пор подлежит обсуждению [28]. Современные данные исследователей говорят о том, что депрессия позднего возраста при наличии когнитивных нарушений связана с более высоким риском развития деменции [34, 35]. При этом депрессия может быть как фактором риска развития деменции, так и проромальным синдромом либо реакцией на развитие деменции. Депрессия является частым синдромом при всех типах деменции и на всех стадиях заболевания, в том числе при легких когнитивных нарушениях. По мере прогрессирования когнитивного дефекта депрессия у больных деменцией встречается реже [36, 37].

Мнения различных авторов по поводу преобладания депрессивных расстройств при том или ином типе деменции противоречивы. Так, в литературе можно найти информацию о том, что депрессия сопутствует деменции при болезни Альцгеймера до 80% случаев, и некогнитивные психические и поведенческие симптомы, такие как депрессия, тревога и др., чаще рассматриваются как часть клинической картины сосудистой деменции [2, 38, 39].

В англоязычной литературе также нет единого представления о сочетанности деменции и депрессии. Так, по мнению R.C. Castilla-Puentes и соавт. (2010), депрессивные расстройства более часто сопутствуют сосудистой деменции по сравнению с неуточненной деменцией или деменцией при болезни Альцгеймера [40].

Авторы полагают, что существенно чаще (в 44,1%) депрессия выявляется у пациентов с сосудистой деменцией. При этом при болезни Альцгеймера симптомы депрессии фиксируются у 19,5% пациентов, а при неуточненной деменции — в 32,5% случаев [40]. По данным других исследований, депрессия сопутствует сосудистой деменции в 30–71% случаев, а дегенеративным деменциям — только в 20–30% случаев [34, 41–43].

Есть мнение, что при сосудистой деменции депрессия встречается чаще и носит более тяжелый характер, чем при болезни Альцгеймера [44, 45]. По данным J. Cerejeira и соавт. (2012), при сосудистой деменции наблюдается более высокая распространенность и тяжесть депрессии и тревоги, а при болезни Альцгеймера имеет место большая тяжесть поведенческих расстройств; частота психотических симптомов при обоих заболеваниях была сходной [28, 46].

Возможно, такой разброс данных обусловлен методиками установления депрессии. Использование субъективных шкал (шкала самооценки депрессии Цунга или опросник Бека) не дает возможности адекватно интерпретировать результаты при наличии когнитивных нарушений. Для выявления депрессии у пациентов с деменцией предложена шкала Корнелла по оценке депрессии при деменции (Cornell Scale for Depression in Dementia — CSDD), что может несколько облегчить постановку диагноза при коморбидных деменции и депрессии, так как шкала учитывает данные, полученные независимо от когнитивной функции пациента. Для уточнения когнитивной функции можно использовать тест рисования часов и шкалу MMSE. Кроме того, для оценки некогнитивных нарушений при деменциях может использоваться шкала (опросник) NPI. Данная методика позволяет оценить 12 основных некогнитивных симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение, депрессию, тревогу, апатию, раздражительность, эйфорию, расторможенность, девиантное моторное поведение, нарушения пищевого поведения и ночное блуждание [28]. При этом необходимо отметить, что применение нескольких методик также является большой проблемой при проведении психодиагностического исследования у геронтологических больных. Шкалирование утомляет пациентов, что, с одной стороны, может привести к получению ложноположительных результатов, а с другой — даже ухудшить клиническое состояние больного.

Нейробиологические предпосылки для развития депрессии у пациентов с деменцией

Нейробиологические механизмы развития деменции и депрессии обсуждаются, но очевидно, что депрессия при деменции и депрессия без деменции отличаются механизмами повреждения головного мозга [47, 48]. В ряде исследований доказана роль цереброваскулярного поражения головного мозга в развитии депрессии, в том числе отмечена роль очагового поражения белого вещества по данным МРТ [49–51].

В работе Н.А. Ананьевой и соавт. выявлены различия в объемах субполей и субрегионов гиппокампов у пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера в САЗ поле Бродмана, молекулярных слоях гиппокампа и звучатой фасции. Для группы пациентов с сосудистой деменцией отмечены нарушения объема субполей и субрегионов гиппокампов в объемах хвоста, молекулярного слоя звучатой фасции и САЗ поля, а для группы пациентов с депрессией — в молекулярном слое звучатой фасции, САЗ поле Бродмана и фимбрии. Таким образом, уже на ранней стадии заболеваний страдают те субполя гиппокампа, которые ответственны за координацию его деятельности и распределение потоков информации, поступающих от других структур головного мозга. Данные, представленные авторами, показывают, что у пациентов с деменциями и депрессиями имеются частично сходные изменения объемов гиппокампа [52].

Большую роль в развитии депрессии при деменции играет как периферическая, так и церебральная формы ангиопатии мелких артерий. Коррекция дисфункций артериол может стать потенциальной мишенью для профилактики и лечения депрессии [50].

При патоморфологических исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера и депрессией находят значительное снижение содержания в большей степени серотонина, норадреналина, в меньшей — дофамина [8, 44].

Длительно протекающая депрессия, по данным литературы, за счет нейротоксичности высокого уровня кортизола в гиппокампе может способствовать и несколько ускорять нейродегенеративные заболевания, провоцируя развитие деменций [53]. Однако и сосудистые, и нейродегенеративные процессы могут способствовать развитию депрессии [28]. В ряде исследований установлено, что накопление β -амилоидных бляшек и тау-протеина выше у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и депрессией, нежели только при наличии болезни Альцгеймера. Также при развитии болезни Альцгеймера и депрессии происходит угнетение нейрональных факторов роста. Механизмом, объединяющим депрессию и деменцию, является нейровоспаление. При развитии депрессии за счет активации микроглии и увеличения высвобождения провоспалительных цитокинов повреждение клеток головного мозга приводит к развитию нейродегенерации [15, 54].

Особенности влияния наличия депрессии на смертность больных деменцией

Депрессия и сосудистая деменция могут оказывать синергетическое влияние на смертность [21]. Изучение механизмов такого влияния позволило установить, что их немного (воспалительные, трофические и цереброваскулярные факторы), но они могут способствовать увеличению показателей смертности в дополнение к дефицитуmonoаминов и выраженной нейродегенеративной поражения головного мозга, хотя результаты исследований противоречивы. Исследования препаратов для коррекции депрессивных нарушений при деменции показали, что прием антидепрессантов может не приносить пользы по сравнению с плацебо, а назначение антипсихотиков — за счет сочетания и увеличения побочных эффектов — может увеличивать риск смертности [30, 55].

В наблюдательном 14-летнем исследовании ESTHER (Германия, 2019) выявлена связь уровня статистической значимости между депрессией у пациентов с сосудистой деменцией и повышением уровня смертности. Для пациентов с болезнью Альцгеймера такого влияния на смертность не получено, что подтверждает различия нейрохимических биомеханизмов развития этих заболеваний [21].

В исследовании S.S. Staenborg и соавт. (2016) была сделана попытка обнаружить факторы риска быстрого прогрессирования деменции. Авторами установлена связь между симптомами депрессии, поздним

началом деменции, наличием факторов сосудистого риска и риском более раннего смертельного исхода у пациентов с деменцией [13].

В исследовании на датской популяции (DAISY) 330 пациентов с мягкой деменцией за трехлетний период наблюдения было выявлено, что при наличии у них большого депрессивного расстройства смертность была в два раза выше, чем у пациентов без депрессии [56].

В наблюдательном исследовании WHICAP (Испания) было выявлено, что смертность пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера выше при наличии депрессивного расстройства.

Пациенты с сосудистой деменцией подвержены большему риску заболеваемости и смертности по сравнению с лицами без деменции или с болезнью Альцгеймера [57] или деменции с тельцами Леви [58].

Непростым вопросом является также повышение риска самоубийств у пациентов с деменцией при наличии клинически выраженной депрессии (тогда как сопутствующие тревожность и шизофрения в анамнезе не увеличивают смертность [59]).

Прием антидепрессантов у пациентов с деменцией и депрессией, по данным разных авторов, оказывает неоднозначное влияние на показатели смертности у пациентов с деменцией (предполагается, что существует зависимость от пола пациента и вида антидепрессанта) [60].

Таким образом, вопрос о влиянии депрессивного расстройства при деменциях различного типа на показатели смертности остается до настоящего времени дискуссионным. Многие авторы указывают, что наличие любых коморбидных состояний, в частности депрессии, при деменциях увеличивает риск смертности пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты важны для целостного понимания особенностей ведения пациентов с различными видами деменции. Деменция и депрессия имеют возможную тесную патогенетическую взаимосвязь, в большей степени это относится к деменции при болезни Альцгеймера. Механизмы развития нейромедиаторных нарушений при деменции и депрессии частично сходны и потенциально могут усиливать развитие друг друга. Таким образом, оба этих синдрома в обязательном порядке требуют своевременной и адекватной медикаментозной коррекции. Существует необходимость проведения наблюдательных исследований на популяциях пациентов с различными типами деменций для формирования более четкого диагностического подхода к своевременному разграничению типов деменции и разработке стандарта терапии аффективных расстройств при деменциях с учетом дополнительных факторов риска.

После получения более четких данных о дифференциально-диагностических особенностях депрессивного

расстройства при деменциях ввиду сходства патогенеза было бы перспективно провести клинические испытания с целью разработки лекарственного препарата, который бы мог решить одновременно вопрос медикаментозного лечения депрессии и деменции, что особенно актуально при деменции альцгеймеровского типа. Было бы важно продолжить также изучение вопроса, является ли депрессия фактором риска развития деменции либо ее промежуточной стадией, так как до сих пор нет единого мнения по данному вопросу. Вероятно, имело бы смысл сделать акцент на генетических аспектах изучения связи депрессии и деменции.

Особенности депрессивного расстройства при деменциях важны для разработки профилактического направления общественного здравоохранения, рутинного скрининга и раннего лечения депрессии среди пожилых людей, особенно тех, кто подвержен риску сосудистой деменции.

Увеличение риска смертности при наличии депрессии у пациента с деменцией возлагает на врача еще большую ответственность в подборе адекватной терапии, так как развитие побочных эффектов, например некоторых антипсихотиков при их нерациональном применении, также может повышать риск смерти таких пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- 1 Михайлова НМ. Деменции позднего возраста: смертность и сроки дожития. *Психиатрия*. 2019;17(2):54–67. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-54-67>
Mikhaylova NM. Dementia of old age: mortality and survival. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2019;17(2):54–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-54-67>
- 2 Пономарева ЕВ. Клинико-патогенетические корреляции между депрессивными расстройствами в структуре деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, и ее течением. *Психиатрия*. 2008;4–6(34–36):24–28.
Ponomareva EV. Clinical and pathogenetic correlations between depressive disorders in the structure of Alzheimer's dementia and its course. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2008;4–6(34–36):24–28. (In Russ.).
- 3 Swedish Council on Health Technology Assessment. Dementia Caring, Ethics, Ethnical and Economical Aspects: A Systematic Review. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). 2008.
- 4 Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15:455–532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
- 5 Thies W, Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the*

- Alzheimer's Association.* 2013;9(2):208–245. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003>
- 6 Dementia: a public health priority. WHO Library Cataloguing-inPublication Data: World Health Organization, 2012:102 р.
- 7 Ковалчук НГ, Корелова МД. Деменции: актуальность проблемы и особенности терапии. *Национальное здоровье.* 2016;3–4:23–32.
Koval'chuk NG, Korelova MD. Dementia: urgency of the problem and features of therapy. *Nacional'noe zdrorov'e/National health.* 2016;3–4:23–32. (In Russ.).
- 8 2020 Alzheimer's disease facts and figures [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Alzheimers Dement.* 2020;10.1002/alz.12068. doi: 10.1002/alz.12068
- 9 Sampson EL, Burns A, Richards M. Improving end-of-life care for people with dementia. *Br J Psychiatry.* 2011;199(5):357–359. doi: 10.1192/bjp.bp.111.097030
- 10 Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Mental disorders and risk of accidental death. *Br J Psychiatry.* 2013;203(3):297–302. doi: 10.1192/bjp.bp.112.123992
- 11 Heslop P, Glover G. Mortality of People with Intellectual Disabilities in England: A Comparison of Data from Existing Sources. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2015;28(5):414–422. doi: 10.1111/jar.12192
- 12 Медведев АВ, Щеглова ЕЮ. Поздний депрессивный эпизод. Сообщение III. Катамнез позднего депрессивного эпизода. *Психическое здоровье.* 2008;6(2–21):43–50.
Medvedev AV, Shcheglova EYu. Late depressive episode. Message III. Follow-up of a late depressive episode. *Psihicheskoe zdrorov'e/Mental health.* 2008;6(2–21):43–50. (In Russ.).
- 13 Staekenborg SS, Pijnenburg YA, Lemstra AW, Scheltens P, Vd Flier WM. Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *J Alzheimers Dis.* 2016;53(1):135–142. doi:10.3233/JAD-151063
- 14 Незнанов НГ, Круглов ЛС. Методологические аспекты констатации болезни Альцгеймера в качестве причины смерти у пожилых. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2019;4(2):14–18.
Neznanov NG, Kruglov LS. Methodological aspects of constatation of alzheimer disease as a cause of death in the elderly. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2019;4(2):14–18. (In Russ.).
- 15 Лобзин ВЮ, Емелин АЮ. Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):100–106. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-100-106>
Lobzin VYu, Emelin AYu. Depression and dementia: differentiation and comorbidity. *Neurology, Neuro-psychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):100–106. (In Russ.), <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-100-106>
- 16 Любов ЕБ. Старческие деменции в свете МКБ-11. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015;25(2):1–8.
Lyubov EB. Age-related dementias in the light of ICD-11. *Social and clinical psychiatry.* 2015;25(2):1–8. (In Russ.).
- 17 Мхитарян ЭА. Депрессия у пациентов со смешанной деменцией. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;25:48–54.
Mkhitaryan EA. Depression in Patients with Mixed Dementia. *Effektivnaya farmakoterapiya/Effective pharmacotherapy.* 2011;25:48–54. (In Russ.).
- 18 Koenig AM, Bhalla RK, Butters MA. Cognitive functioning and late-life depression. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(5):461–7. doi: 10.1017/S1355617714000198 Epub 2014 Mar 31. PMID: 24685173; PMCID: PMC4107679
- 19 Ряховский ВВ. Исходы депрессий в позднем возрасте. *Психиатрия.* 2009;2:24–29.
Ryakhovskiy VV. Outcomes of depression in the old age. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya).* 2009;2:24–29. (In Russ.).
- 20 Яковлева ОБ, Федоров ВВ, Ряховский ВВ. Исходы депрессий в позднем возрасте. *Психиатрия.* 2011;2(50):5–12.
Yackovleva OB, Fedorov VV, Ryakhovskiy VV. Outcomes of depression in the old age. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya).* 2011;2(50):5–12. (In Russ.).
- 21 Perna L, Wahl HW, Weerpals J, Jansen L, Mons U, Schöttker B, Brenner H. Incident depression and mortality among people with different types of dementia: results from a longitudinal cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(7):793–801. doi: 10.1007/s00127-019-01683-0
- 22 Su JA, Chang CC, Wang HM, Chen KJ, Yang YH, Lin CY. Antidepressant treatment and mortality risk in patients with dementia and depression: a nationwide population cohort study in Taiwan. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319853719. doi: 10.1177/2040622319853719 PMID: 31210918; PMCID: PMC6552355
- 23 Lewis G, Werbeloff N, Hayes JF, Howard R, Osborn DPJ. Diagnosed depression and sociodemographic factors as predictors of mortality in patients with dementia. *Br J Psychiatry.* 2018;213(2):471–476. doi: 10.1192/bjp.2018.86 Epub 2018 Jun 14. PMID: 29898791; PMCID: PMC6429254
- 24 Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Johnson JK, Pérez-Stable EJ, Whitmer RA. Survival after dementia diagnosis in five racial/ethnic groups. *Alzheimers Dement.* 2017;13(7):761–769. doi: 10.1016/j.jalz.2016.12.008 Epub 2017 Feb 5. PMID: 28174069; PMCID: PMC5496783
- 25 Green RC, Cupples LA, Kurz A et al. Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease: The MIRAGE Study. *Arch Neurol.* 2003;60(5):753–759. doi: 10.1001/archneur.60.5.753
- 26 Wiels W, Baeken C, Engelborghs S. Depressive symptoms in the elderly — an early symptom of dementia?

- A systematic review. *Front Pharmacol.* 2020;11(34). doi: 10.3389/fphar.2020.00034
- 27 Lytetsos C, Lee H. Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease: A practical update for the clinician. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;17(1–2):55–64. doi: 10.1159/000074277
- 28 Менделевич ЕГ. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):65–70.
Mendelevich EG. Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods for their correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(2):65–70. (In Russ.).
- 29 Santos C, Snyder P, Wu W, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;7:69–87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005
- 30 Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanism, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24:461–472.
- 31 Vega UM, Marinho V, Engelhardt E, Laks J. Sintomas neuropsiquiátricos nas demências: relato preliminar de uma avaliação prospectiva em um ambulatório do Brasil [Neuropsychiatric symptoms in dementias: preliminary report of a prospective outpatient evaluation in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2B):498–502. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2007000300026 PMID: 17665023
- 32 Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):708–714. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.708
- 33 Prado-Jean A, Couratier P, Druet-Cabanac M, Nubukpo P, Bernard-Bourzeix L, Thomas P, Dechamps N, Videaud H, Dantoin T, Clément J. Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(10):1065–1072. doi: 10.1002/gps.2468
- 34 Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013;202:329–335.
- 35 Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R, Devanand D, Luchsinger JA. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):374–82. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.603
- 36 Дамулин ИВ. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2005;10:55–56.
Damulin IV. Features of depression in neurological diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni*
- S.S. Korsakova/S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2005;10:55–56. (In Russ.).
- 37 Шахпаронова НВ, Кадыков АС. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения. *Нервные болезни.* 2015;3:29–35.
Shahparonova NV, Kadykov AS. Depression in cerebrovascular diseases. Issues of diagnosis and treatment. *Nervnye bolezni/Nervous diseases.* 2015;3:29–35. (In Russ.).
- 38 Гавrilова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2007:359 с.
Gavrilova SI. Pharmacotherapy for Alzheimer's Disease Moscow: Pul's, 2007:359 p. (In Russ.).
- 39 Levin OS. Depression and dementia in elderly patients. *Modern therapy in psychiatry and neurology.* 2012;4:39–43. (In Russ.).
- 40 Castilla-Puentes RC, Habeych ME. Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Alzheimers Dement.* 2010;6:63–69.
- 41 Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord.* 2000;59(2):97–106. doi: 10.1016/s0165-0327 (99)00057-9
- 42 Вознесенская ТГ. Депрессия в неврологической практике и ее лечение (лекция). *Неврологический журнал.* 2006;11(6):4–11.
Voznesenskaya T.G. Depression in neurological practice and its treatment (lecture). *Nevrologicheskiy zhurnal/The Neurological Journal.* 2006;11(6):4–11. (In Russ.).
- 43 Вознесенская ТГ. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009;1(2):9–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31>
Voznesenskaya TG. Depression in cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;1(2):9–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31>
- 44 Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ, Коберская НН, Мхитарян ЭА. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011:97–107.
Yahno NN, Zaharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mhitaryan EA. Dementia. A guide for doctors. Moscow: MEDpress- inform, 2011:97–102. (In Russ.).
- 45 Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol.* 2001;154(7):642–8. doi: 10.1093/aje/154.7.642 PMID: 11581098
- 46 Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska E. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Front Neurol.* 2012;3:73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073

- 47 Boland RJ. Depression in Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(5):427–33. doi: 10.1007/s11920-000-0028-0 PMID: 11122992
- 48 Khundakar AA, Thomas AJ. Neuropathology of depression in Alzheimer's disease: current knowledge and the potential for new treatments. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(1):27–41. doi: 10.3233/JAD-148003 PMID: 25208623
- 49 Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues J. PAQUID Study. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(8):1055–1063. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51352.x
- 50 van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):729–739. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0984 PMID: 28564681; PMCID: PMC5710252
- 51 Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, Butters MA, Diniz BS, Jaiswal MK, Jellinger KA, Kruglov LS, Meshandin IA, Mijajlovic MD, Niklewski G, Pospos S, Raju K, Richter K, Steffens DC, Taylor WD, Tene O. Vascular depression consensus report — a critical update. *BMC Med.* 2016;14(1):161. doi: 10.1186/s12916-016-0720-5
- 52 Ананьева НИ, Андреев ЕВ, Саломатина ТА, Ахмерова ЛР, Ежова РВ, Незнанов НГ, Залуцкая НМ. МР-морфометрия субполей и субрегионов гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний. *Лучевая диагностика и терапия.* 2019;2(10):50–58. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-50-58>
Ananyeva NI, Andreev EV, Salomatina TA, Akhmerova LR, Ezhova RV, Neznanov NG, Zalutskaya NN. MR morphometry of the hippocampus in normal volunteers and patients with psychotic disorders disease. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2019;2(10):50–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-50-58>
- 53 Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci.* 2009;283(1–2):139–142. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.346
- 54 Rodriguez RM, Martinez A-E, Rodriguez R. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: evidence and role of Nursing. *Enfermeria Global.* 2019;55:628–42. doi: 10.6018/eglobal.18.3.346711
- 55 Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, Jarvik L, Kraemer HC, Lebowitz BD, Maslow K, Pollock BG, Raskind M, Schultz SK, Wang P, Zito JM, Zubenko GS. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(6):889–98. doi: 10.4088/jcp.v69n0602 PMID: 18494535; PMCID: PMC2674239
- 56 Petersen JD, Waldorff FB, Siersma VD, Phung TKT, Bebe ACKM, Waldemar G. Major Depressive Symptoms Increase 3-Year Mortality Rate in Patients with Mild Dementia. *Int J Alzheimers Dis.* 2017;2017:7482094. doi: 10.1155/2017/7482094
- 57 Houttekier D, Cohen J, Bilsen J, Addington-Hall, Onwuteaka-Philipsen BD, Deliens L. Place of Death of Older Persons with Dementia. A Study in Five European Countries. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:751–756. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02771.x
- 58 Левин ОС, Васенина ЕЕ, Чимагомедова АШ, Дудченко НГ. Деменция с тельцами Леви. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии.* 2018;2:11–21. doi: 10.31363/2313-7053-2018-2-11-21
Levin OS, Vasenina EE, Chimagomedova AS, Dudchenko NG. Dementia with Lewy bodies. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2018;2:11–21. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2018-2-11-21
- 59 Hodge G. Dementia and its relationship with suicidality: A critical interpretive synthesis. *Dementia (London).* 2020;19(5):1397–1412. doi: 10.1177/1471301218799871
- 60 Bhattacharjee S, Naeem S, Knapp SM, Lee JK, Patanwala AE, Vadiee N, Malone DC, Lo-Ciganic WH, Burke WJ. Health Outcomes Associated with Adherence to Antidepressant Use during Acute and Continuation Phases of Depression Treatment among Older Adults with Dementia and Major Depressive Disorder. *J Clin Med.* 2020;9(10):3358. doi: 10.3390/jcm9103358 PMID: 33092169; PMCID: PMC7589937
- 61 Frahm-Falkenberg S, Ibsen R, Kjellberg J, Jenum P. Health, social and economic consequences of dementias: a comparative national cohort study. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1400–1407. doi: 10.1111/ene.13043
- 62 Какорина ЕП, Казаковцев БА, Голланд ВБ. Смертность от психических расстройств и смертность при психических расстройствах. *Психическое здоровье.* 2015;13;(3–106):22–27.
Kakorina EP, Kazakovcev BA, Golland VB. Mortality from mental disorders and mortality for mental disorders. *Mental health.* 2015;13;(3–106):22–27. (In Russ.).
- 63 Lara E, Haro JM, Tang MX, Manly J, Stern Y. Exploring the excess mortality due to depressive symptoms in a community-based sample: The role of Alzheimer's Disease. *J Affect Disord.* 2016;202:163–170. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.057
- 64 Максимова НЕ. Клинико-катамнестическое обследование диспансерной «когорты» психически больных позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2001;101(4):53–54.
Maksimova NE. Kliniko-katamnesticheskoe obследovanie dispansernoj «kogorty» psicheski bol'nyh pozdneego vozrasta. *Zurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2001;101(4):53–54. (In Russ.).

Сведения об авторах

Наталья Юрьевна Сафонова, кандидат медицинских наук, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>

astarta10@yandex.ru

Наталья Владимировна Семенова, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-организационной и методической работе, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>

nvs@bekhterev.ru

Information about the authors

Natalia Yu. Safonova, Cand. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5847-4936>

astarta10@yandex.ru

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

nvs@bekhterev.ru

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 19.04.2021

Received 19.04.2021

Дата рецензии 08.05.2021

Revised 08.05.2021

Дата принятия 14.09.2021

Accepted for publication 14.09.2021

© А.В. Фомичева, Д.А. Андреев, Б.А. Волель, 2021

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008.487; 616.89-008.484.2; 616.895.4;
616.891.6; 616.8-009.17

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>

Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности

Анастасия В. Фомичева¹, Денис А. Андреев¹, Беатриса А. Волель^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анастасия Вячеславовна Фомичева, nastassja.fomicheva@gmail.com

Резюме

Цель: анализ научных публикаций по проблеме клинической структуры психических расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с учетом особенностей кардиологической патологии. **Материал и методы:** по ключевым словам «хроническая сердечная недостаточность», «психические расстройства», «депрессия», «тревога», «ипохондрия», «диссоциативные расстройства», «отрицание», «личность», «копинг-стратегии» проведен поиск статей в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Webofscience, eLibrary. **Заключение:** психические расстройства широко распространены у больных с ХСН и представляют собой гетерогенные психопатологические феномены, особенности которых обусловлены специфичностью клинических проявлений симптомов и динамикой кардиологической патологии. Психические расстройства у пациентов с ХСН посредством дезадаптивного поведения в болезни негативно влияют на качество жизни, приводят к увеличению повторных госпитализаций и высокому риску смертности. Несмотря на неизменную актуальность изучения психической патологии при ХСН, остаются недостаточно изученными диссоциативные расстройства, приводящие к тяжелым дезадаптивным нарушениям поведения в болезни, астенические расстройства, являющиеся одними из наиболее субъективно тягостных и прогностически значимых симптомов, а также вклад личностных особенностей в формирование психических расстройств.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диссоциативные расстройства, «отрицание», астенические расстройства, тревожные расстройства

Для цитирования: Фомичева А.В., Андреев Д.А., Волель Б.А. Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности. *Психиатрия*. 2021;19(4):109–124. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>

REVIEW

УДК 616.89-008.487; 616.89-008.484.2; 616.895.4; 616.891.6; 616.8-009.17

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>

Mental Disorder in Chronic Heart Failure

Anastasiia V. Fomicheva¹, Denis A. Andreev¹, Beatrice A. Volel^{1,2}

¹The First Sechenov Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Anastasiia V. Fomicheva, nastassja.fomicheva@gmail.com

Summary

The aim: analysis of scientific publications on the problem of clinical structure of mental disorders in patients with a chronic heart failure, taking into account cardiological pathology. **Material and method:** according to the keywords “chronic heart failure”, “mental disorders”, “depression”, “anxiety”, “hypochondria”, “dissociative disorders”, “denial”, “personality”, “coping strategies”, articles were searched in databases MEDLINE/PubMed, Scopus, Webofscience, eLibrary. **Conclusion:** mental disorders are widespread among patients with chronic heart failure (CHF). They are heterogeneous psychopathological phenomena, the features of which are determined by the specifics of the clinical manifestations of symptoms and the course of the cardiological pathology. Mental disorders in patients with CHF negatively affect the quality of life, lead to an increase in readmission times and a high risk of mortality through maladaptive behavior in illness. At the same time, despite the relevance of the study of mental pathology in CHF, dissociative disorders, leading to the most severe maladaptive disorders of behavior in illness, asthenic disorders, which are one of the most subjectively painful and prognostically significant symptoms, as well as the contribution of personality characteristics to the formation of mental disorders, remain insufficiently studied.

Keywords: chronic heart failure, dissociative disorders, denial, asthenic disorders, anxiety disorders

For citation: Fomicheva A.V., Andreev D.A., Volel B.A. Mental Disorder in Chronic Heart Failure. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2021;19(4):109–124. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является синдромом, возникающим из-за нарушения перфузии органов и тканей и характеризуется определенными симптомами (одышка, снижение толерантности к нагрузкам, отеки) [1].

Распространенность ХСН среди населения, в том числе трудоспособного возраста, достигает 1–2% и резко увеличивается до 10% в возрастной группе старше 70 лет [2]. За последние десятилетия наблюдается значительной рост¹ заболеваемости ХСН, а также увеличение числа пациентов с тяжелым течением ХСН: с 1,2 до 4,1% [1].

Наряду с основными факторами риска прогрессирования ХСН (сопутствующие соматические заболевания, низкая приверженность медикаментозной терапии, прием препаратов с отрицательным инотропным или кардиотоксичным эффектом и др.) [1] выделяют и коморбидные психические расстройства (депрессивные, тревожные, расстройства сна, когнитивные, астенические), ассоциированные с низким качеством жизни, увеличением количества госпитализаций и повышенной смертностью [1, 3–6].

Анализ психических расстройств при ХСН невозможен без изучения личностных особенностей. Признается, что расстройства личности коррелируют не только с депрессивными расстройствами, но также связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений [7].

Рассмотрим последовательно этапы изучения психических и личностных расстройств при ХСН, начиная с депрессивного и тревожного спектра, как наиболее исследованных проявлений коморбидности.

Депрессивные расстройства

Распространенность аффективной патологии при ХСН по разным источникам находится в широких диапазонах — 13–77,5%, что может быть обусловлено тяжестью кардиологической патологии пациентов, коморбидностью соматических заболеваний, о чем свидетельствует большая распространенность депрессий среди стационарных больных (по сравнению с амбулаторными). Имеют значение также критерии депрессивных расстройств² и инструменты для верификации психической патологии [8].

¹ Неуклонный рост заболеваемости ХСН ассоциируется с увеличением продолжительности жизни. Более 65% пациентов с ХСН старше 60 лет, а средний возраст составляет $72,8 \pm 11,9$ года.

² Диагностические критерии для верификации депрессивных расстройств, используемые авторами представленных исследований, можно разделить на следующие категории. 1. Клиническое интервью, включая структурированное клиническое интервью для диагностики и статистического руководства психических расстройств, оценку психических расстройств в первичной медицинской сети и др. 2. Верификации депрессии на основании критерии МКБ. 3. Опросники для верификации депрессивных симптомов, такие как шкала депрессии Бека, шкала депрессии Гамильтона и др. Кроме того, согласно DSM-5, для постановки диагноза депрессии используется категория «Большое депрессивное расстройство» (Major depression disorder), которая соотносится с «Тяжелым депрессивным расстройством без психотических симптомов» по МКБ-10. Однако в ряде исследований в качестве

C.M. Celano и соавт. в обзоре [4] посредством метаанализа, включающего 36 научных работ, показали, что клинически выраженные депрессивные симптомы встречаются у 21,5%³ пациентов с ХСН, при этом у одной трети пациентов были верифицированы симптомы депрессии по результатам психометрического инструмента измерения, а у 19% соответствовали клиническим критериям депрессивного расстройства. У них наблюдалось большое депрессивное расстройство, а в некоторых исследованиях у пациентов диагностировались дистимия и депрессивное расстройство легкой степени выраженности.

Депрессивные расстройства и ХСН имеют двунаправленную взаимосвязь, что R.K. Ghosh и соавт. [3] определили как «порочный (замкнутый) круг». ХСН, являясь хроническим заболеванием с затяжным течением с множественными тягостными, обременяющими физическими симптомами и сниженным качеством жизни, часто приводит к развитию симптомов депрессии. С другой стороны, депрессия посредством патофизиологических механизмов и поведенческих факторов имеет тенденцию усугублять уже существующую ХСН и ее исходы.

Среди общих патофизиологических механизмов депрессивных расстройств и ХСН выделяют активацию гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая, как известно, более активна у пожилых людей, и симпатическую ветвь вегетативной нервной системы (ВНС) [9].

Активация гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к повышению уровня кортизола, обладающего минералкортикоидным эффектом, что способствует задержке жидкости в организме и ремоделированию сердца. Активация симпатической ветви ВНС вызывает дисбаланс симпатической и парасимпатической систем, а именно снижение тонуса блуждающего нерва и увеличение катехоламинов в плазме крови, проявляющееся вазоконстрикцией, учащением частоты сердечных сокращений, снижением вариабельности сердечного ритма, что связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН. Кроме того, депрессия приводит к высокому уровню белков острой фазы воспаления, таких как фибриноген, участвующий в атеро- и тромбообразовании. Таким образом, путем увеличения содержания этого вещества депрессия косвенно ускоряет прогрессирование ишемической болезни сердца, являющейся наиболее распространенной причиной сердечной недостаточности.

критерии включения используется также и «Малое депрессивное расстройство» (Minor depression disorder), не соответствующее всем критериям «Большого депрессивного расстройства» и характеризующееся наличием 2–4 симптомов депрессии, одним из которых является сниженное настроение или потеря удовольствия/интереса на протяжении 2 нед., но не более двух лет. «Малое депрессивное расстройство» классифицируется только в DSM-4-TR в категории «Неуточненное депрессивное расстройство» (Depressive Disorder Not Otherwise Specified, DD-NOS) и не нашло отражения в DSM-5.

³ Такие высокие показатели распространенности депрессивных расстройств среди пациентов с ХСН приблизительно в 2–3 раза выше, чем в общей популяции.

Верификация депрессивных расстройств при ХСН часто вызывает трудности, что связано с рядом причин, наиболее важной из которых является наличие перекрывающихся, или «общих», симптомов депрессии с признаками самой ХСН (анергия, усталость, расстройства сна, снижение или увеличение веса, ослабление внимания и трудности сосредоточения) [10, 11].

В рамках клинического подхода при изучении аффективной патологии выделяют нозогенные депрессии⁴ [11–13], в клинической структуре которых при кардиологических заболеваниях преобладают тревожные и ипохондрические симptomокомплексы⁵ (пессимистическое восприятие болезни, тревожные опасения декомпенсации со страхом смерти и неминуемой инвалидизации, реакции деморализации⁶).

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению депрессивных расстройств в кардиологической практике, лишь в немногих исследованиях изучались особенности клинической структуры депрессии при ХСН.

В работе Т.В. Довженко [14], проведенной на контингенте кардиологического профиля и включавших в том числе пациентов с ХСН ишемического генеза I–III ФК по NYHA ($n = 54$), выявлены особенности клинической структуры депрессивных расстройств: так, для большей части пациентов (34,4%) с ХСН характерна умеренно выраженная гипотимия (дистимия), что обусловлено длительно протекающим, хроническим течением кардиологической патологии. В качестве доминирующего аффекта выделена тревожная симптоматика — 62,07% (нозогенная/ситуационная — 89,6%, немотивированная тревога — 58,6%).

Аналогичные данные о превалировании тревожной симптоматики в структуре депрессивных расстройств пациентов с ХСН получены и в работах Н.Н. Петровой [15–17], в которых было продемонстрировано сочетание гипотимии со стойким чувством диффузной тревоги, проявляющейся немотивированным беспокойством, тревожными опасениями и ожиданиями, а также расширение симптоматики в виде присоединения изолированных нозофобий с кардиологическим денотатом (страх внезапной смерти, сердечного приступа).

Помимо нозогенных депрессий при ХСН может наблюдаться и другой тип — соматогенные депрессии,

⁴ Нозогенные депрессии — широкий спектр депрессивных реакций у пациентов с соматическими заболеваниями, которые детерминированы рядом психологических, социальных, личностных, биологических факторов, включая объективные параметры соматической патологии.

⁵ В литературе на выборке кардиологических больных также описываются депрессии с истероконверсионными (*globus hystericus*, трепет, онемение конечностей), соматовегетативными (маскирующие гипотимию и тревожный аффект и дублирующие кардиологическое заболевание — тахикардия, диспноэ, инсомния) и дисфорическими явлениями (дистимия с преобладанием тоскливо-злобного настроения с недовольством врачами и рекомендованной схемой лечения) (Смулевич А.Б., 2015).

⁶ Реакция деморализации (Kissane D.W. et al., 2001) проявляется у соматически больных психогенным симptomокомплексом отказа/отступления (*giving up/given up*) в виде чувства безнадежности, беспомощности, потери перспектив и контроля над ситуацией, ощущения полной социальной изоляции в условиях стационара.

характерные для тяжелых форм ХСН, которые реализуются астенической депрессией, проявляющейся повышенной утомляемостью, снижением активности, аффективной лабильностью, слабодушием, сменяющимся дисфорией, преобладанием жалоб на быструю физическую истощаемость, недостаточность энергии, сочетающуюся с когнитивными нарушениями. В клинической картине депрессивных расстройств доминирует чувство бесперспективности и безразличия, тогда как собственно аффективные проявления в виде тоски и тревожно-ипохондрическая симптоматика не наблюдаются [12].

Помимо нозогенных и соматогенных депрессий при ХСН встречаются и эндогенные, клиническая структура которых представлена гипотимией, витальной тоской, сочетающейся с персистирующей тревогой, апатией, а также превалирование идей самообвинения/малоценности. Однако их распространенность среди аффективной патологии при ХСН относительно невелика — 4,7–13,7% [12, 14].

Клинически значимой характеристикой депрессивных расстройств коморбидной кардиологической патологии, по данным ряда авторов, является ритмологическая составляющая⁷, способствующая проведению типологии депрессий, отражающей клиническую структуру и динамику аффективных расстройств с учетом сложных взаимосвязей с коморбидным соматическим заболеванием [11, 18]. Данная концепция уместна и для депрессивных расстройств при ХСН, что нашло отражение и в клинических рекомендациях ХСН, в которых психосоматический параллелизм рассматривается в качестве важной особенности аффективной патологии при ХСН.

ХСН, являясь длительно протекающим, хроническим заболеванием, может провоцировать и развитие хронического расстройства настроения — дистимии [14]. Б.А. Волель [19], разработав концепцию и выделив семь типов ипохондрического развития⁸, обнаружила, что у пациентов с ХСН наиболее чаще формировалось развитие по типу ипохондрической дистимии, клиническая картина которого в первую очередь характеризуется гипотимией (подавленность, эмоциональная лабильность, слезливость, негативная оценка возможностей терапии), сочетающейся с астенической симптоматикой в виде физической истощаемости, несоизмеримой с нагрузкой, отсутствием сил, слабостью, беспомощностью. Клиническая картина

⁷ Согласно транснозологической ритмологической модели спектр депрессивных расстройств представляет собой континuum, в котором в качестве клинического и прогностического маркера выделяют ритм течения депрессий: заимствованный — принадлежащий психогенной/соматической патологии либо хронобиологический (аутохтонный/рекуррентный), характерный аффективному заболеванию.

⁸ В качестве значимого фактора, способствующего формированию ипохондрического развития, рассматривались в том числе характер и интенсивность психотравмирующего воздействия при различной соматической патологии: существующие в популяции представления о благоприятности/неблагоприятности прогноза соматического заболевания, исходная тяжесть стрессогенного стимула, а также доступные для пациента средства приспособления — контроля течения болезни.

ипохондрических проявлений в структуре дистимии описывается как стойкая фиксация на соматическом состоянии, симптомах кардиологической патологии (одышка, учащенное или неритмичное сердцебиение), опасения прогрессирования ХСН, страх недостаточной эффективности проводимого лечения, настойчивость в получении подробной информации о заболевании, проводимых диагностических процедурах и назначаемой терапии. Наряду с гипотимией и ипохондрическими нарушениями в части случаев доминировал дисфорический аффект в виде тоскливо-злобного, мрачного настроения с повышенной раздражительностью.

Важной особенностью депрессий при ХСН считается превалирование соматических жалоб над аффективными составляющими [14, 20]. В частности, в работе N. Holzapfel с соавт. [20], выполненной на выборке из 677 пациентов с ХСН и группе контроля (244 пациентов без ХСН), было проведено сравнение отдельных депрессивных симптомов по DSM-IV с использованием опросника депрессии анкеты состояния здоровья (Patient Health Questionnaire, PHQ-9). В группе пациентов с ХСН и группе контроля 6,2% и 38,9% соответствовали критериям «большого депрессивного расстройства» соответственно, и 10,5% и 17,2% — «другим депрессивным расстройствам». Главный вывод исследования заключался в различии в двух группах следующих симптомов: 1) подавленное настроение и чувство безнадежности; 2) чувство никчемности или вины. Было обнаружено, что пациенты с ХСН испытывали менее выраженные вышеописанные аффективные и когнитивные симптомы депрессии по сравнению с больными без ХСН, при этом не было обнаружено различий по таким симптомам, как нарушение сна и аппетита, снижение энергии, нарушение концентрации внимания и психомоторное возбуждение/заторможенность. Таким образом, пациентов с несоизмеримыми жалобами на соматическое неблагополучие в связи с ХСН и результатами объективных исследований, по-видимому, следует более пристально обследовать на наличие депрессивных расстройств.

Отдельным направлением исследований депрессий при ХСН (наряду с клинической характеристикой) является изучение негативного влияния депрессивных расстройств на качество жизни [16, 21]. Недавно опубликованный обзор J. Comín-Colet и соавт. [21] посвящен анализу работ о влиянии некардиологических видов патологии на качество жизни больных с ХСН. В него были включены исследования, в которых в качестве инструмента измерений качества жизни использовались специализированные опросники⁹. В работах, использующих Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), продемонстрировано, что пациенты с депрессией имеют более низкий уровень качества жизни

по сравнению с больными без депрессии, при этом тяжесть депрессивных расстройств напрямую коррелирует с качеством жизни. Так, пациенты с депрессией более вероятно в 60,8 раза страдали от низкого качества жизни, чем больные без депрессии, и даже пациенты с умеренными симптомами депрессии в 13,4 раза вероятнее отмечали низкое качество жизни по сравнению с больными с минимально выраженным симптомами депрессии. Схожие результаты были получены и в работах, использующих Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью (The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire MLHFQ). В лонгитюдинальном трехмесячном исследовании было продемонстрировано, что пациенты с клинически значимой редукцией депрессивной симптоматики в 4,3 раза чаще сообщали об улучшении показателей качества жизни.

Целый ряд публикаций демонстрирует негативное влияние депрессий у пациентов с ХСН на соблюдение общих рекомендаций по ведению здорового образа жизни, а также приверженность к лечению [1, 4, 10].

Симптомы депрессии, такие как повышенная утомляемость, снижение мотивации, трудности сосредоточения и концентрации внимания, негативно влияют на приверженность пациентов к медикаментозному лечению и ведению здорового образа жизни, приводят к снижению физической активности, курению и потреблению спиртных напитков [3, 10]. Кроме того, соблюдение схемы лечения ХСН может само по себе вызывать трудности, поскольку включает назначение большого количества препаратов, которые необходимо принимать несколько раз в день.

Недостаточная приверженность к соблюдению рекомендованной терапии у больных с ХСН и депрессией отмечена и в других работах. Так, оценки приверженности к лечению при ХСН колеблются в диапазоне 40–60%, при этом для достижения благоприятных клинических исходов может потребоваться соблюдение схемы приема препаратов не менее 88% [22].

Более высокая приверженность медикаментозному лечению пациентов с ХСН связана с меньшим количеством обращений в отделение неотложной помощи, меньшим количеством кардиологических обострений и повторных госпитализаций, а также с менее длительным пребыванием в стационаре. Лучшее соблюдение схемы лечения также коррелирует со снижением риска смертности при ХСН.

Существуют убедительные доказательства того, что депрессия является потенциальным предиктором госпитализации и смертности у больных с ХСН [23].

Первое исследование, в котором сообщалось о тенденции к увеличению продолжительности госпитализаций и смертности в течение одного года у пациентов с ХСН и депрессией, было выполнено K.E. Freedland и соавт. в 1991 г. [24]. Несмотря на то что при выписке или повторной госпитализации через 3 мес. не было значимых различий в соматическом состоянии, а именно в статусе жизненно важных функций, между

⁹ Канзасский опросник для больных кардиомиопатией — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ; Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью — The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire, MLHFQ.

пациентами с депрессией и без депрессии, 50% больных, соответствующих критериям «большой депрессии» на момент включения в исследование, умерли через 1 год наблюдения в сравнении с 29% пациентов без депрессии. Аналогичные выводы о снижении выживаемости у пациентов с депрессией и ХСН были получены в последующих работах, что нашло отражение в метаанализах [25].

В работе Jiayun Xu и соавт. [26], выполненной на 127 госпитализированных пациентах, было показано, что депрессия не только увеличивает в два раза риск повторных госпитализаций в течение 30 дней, но также негативно влияет на течение ХСН посредством неадаптивного поведения в болезни. Так, пациенты с выраженным депрессивными симптомами в пять раз чаще откладывали своевременное обращение за специализированной помощью. Клиническое проявление депрессии в виде деморализации¹⁰ и неуверенности в будущем из-за ХСН приводило к несвоевременности принятия решения пациентами о госпитализации.

В исследовании Emily C. Gathright и соавт., выполненном на выборке из 308 пациентов, депрессивные расстройства рассматривались как фактор риска смертности от всех причин у пациентов с ХСН, опосредуемый через недостаточную приверженность к медикаментозному лечению [27].

Тревожные расстройства

По результатам метаанализа, выполненного K. Easton и соавт. [28], распространенность тревожных расстройств, по разным источникам, варьируется в широком диапазоне: 6,3–72,3%. Неоднородность распространенности тревожных расстройств аргументируется рядом причин. Во-первых, оценка тревоги в контексте соматического заболевания может представлять диагностические трудности, как указывалось ранее, в связи с совпадением симптомов физического и эмоционального состояния, таких как учащенное сердцебиение, боли в груди, одышка. Таким образом, методы верификации и измерения тревоги должны соответствовать особенностям изучаемого контингента пациентов с целью разграничения эмоционального состояния от физического посредством исключения соматических симптомов. Во-вторых, более низкие оценки распространенности тревожных расстройств были получены в исследованиях, изучающих определенные синдромальные формы тревожных расстройств (по МКБ/DSM), а не повышенный уровень тревоги в целом. И наконец, более высокая распространенность тревоги продемонстрирована в работах, в выборках которых превалировали пациенты женского пола, среди которых распространенность тревоги наблюдается

¹⁰ В оригинальной работе авторы описывают у пациентов с ХСН и депрессией разочарование и чувство безнадежности в связи с невозможностью предотвратить ухудшение состояния и нарастание симптомов («...каждый день своей жизни я чувствую, будто я с похмелья, у меня грипп и я умираю. Вы знаете, никто не может вылечить меня, и что за смысл пребывания здесь... мое тело кричит в агонии»), что соотносится с феноменом деморализации.

чаще, чем у мужчин¹¹, что могло также приводить к неоднозначным выводам.

C.M. Celano и соавт. [4] в обзоре, основанном на результатах метаанализа, продемонстрировали по сравнению с вышеописанными результатами несколько меньший диапазон распространенности тревожных расстройств при ХСН. Так, 13% пациентов с ХСН соответствовали диагностическим критериям нозологических форм тревожных расстройств (чаще всего ГТР, хотя одно исследование метаанализа включало паническое расстройство, а также неуточненное тревожное расстройство), и у 30% пациентов был верифицирован клинически значимый уровень тревоги (при использовании психометрических инструментов измерения).

Верхний диапазон распространенности тревоги по результатам обоих метаанализов свидетельствует о более высоком уровне тревоги у пациентов с ХСН по сравнению с пожилыми людьми в общей популяции, с другими соматическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Частота распространенности и денотат тревоги зависит от гендерного фактора. По результатам проведенного метаанализа, K. Easton и соавт. [28] было определено, что большая частота распространенности и более высокий уровень тревоги характерны для женщин. Также для женщин уже на начальных этапах развития патологической реакции¹² на ХСН характерен витальный страх, тогда как мужчины изначально испытывают страх потери трудоспособности, и лишь при прогрессировании заболевания страх смерти становится доминирующим, особенно во время одышки [29]. В исследовании B. Muschalla и соавт. [30], выполненном на 209 пациентах с кардиологической патологией (ишемическая болезнь сердца — 43,5%, артериальная гипертензия — 34,9%, метаболический синдром — 3,4%, перенесенная трансплантация сердца — 1,9%, другие неспецифические кардиологические заболевания — 16,3%), было показано, что у женщин отмечалась тенденция испытывать общую тревогу, тогда как для мужчин характерна тревога по поводу сердца, что, по-видимому, свидетельствует о том, что мужчины склонны признавать тревогу, если ее источник может быть идентифицирован, «локализован».

Важным аспектом в изучении тревожных расстройств признается отсутствие корреляций между тяжестью соматического состояния и выраженностью тревоги, в отличие от депрессивных расстройств [17].

¹¹ Особенности тревожных расстройств по гендерному фактору будут описаны ниже.

¹² Патологическая тревога определяется непропорциональной и неуместной реакцией в отношении типа, интенсивности или продолжительности вызывающего стимула (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1992). По своей природе все соматические болезни, особенно серьезные и жизнеугрожающие, представляют определенный уровень угрозы, вызывая тревогу (Wu R.L. et al., 2002; Hoyer J. et al., 2008). Тем не менее такая «настоящая» причина для беспокойства не может объяснить развитие патологической и ипохондрической тревоги. Патологическая тревога при наличии явной угрозы у кардиологических больных была описана как «патологический страх перед реальностью» — pathologische realangst (Linden M. et al., 2002).

Тревога и тяжесть соматического заболевания являются многомерными феноменами с различными характеристиками, которые уникально влияют на поведение в болезни. Так, B. Muschalla и соавт. [30] показали, что тревога связана в первую очередь с субъективными ощущениями и симптомами пациента, а не с прогнозом, тяжестью кардиологической патологии и коморбидностью соматических заболеваний.

Среди спектра тревожных состояний при ХСН выделяют генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, ипохондрическое расстройство, а также навязчивые мысли и действия [4, 17, 31].

В современной концептуализации одним из центральных психопатологических симптомов тревожных расстройств является «ассоциированная с сердцем тревога» (*heart-focused anxiety*). Согласно G.H. Eifert и соавт., «ассоциированную с сердцем тревогу» можно представить как «... индивидуальные различные дименсии <...>, которые способствуют усилению тревоги и боязливому реагированию на реальные и предполагаемые сердечные события». Ключевой характеристики «тревоги, связанной с сердцем», является то, что она основана на убеждении пациентов, что все, что связано с сердцем и нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы, неизбежно ведет к негативным и жизнеугрожающим последствиям. Таким образом, эти симптомы тревоги четко ориентированы на сердце и охватывают несколько дименсий, в том числе страх и тревогу о функционировании сердца, избегание физической нагрузки, которая может привести к усилению кардиологических симптомов, а также фиксацию и отслеживание работы сердца [32].

Еще одна концепция формирования тревоги при кардиологической патологии была сформулирована M. Linden и соавт. в рамках «патологического страха перед реальностью» (*pathological realangst*), характерного для серьезных и жизнеугрожающих заболеваний [33]. Искаженное восприятие кардиологической патологии, вызванное субъективными представлениями о болезни, часто приводит к ошибочным причинным предположениям и искаженной интерпретации физических симптомов болезни. В результате возникает тревожный фокус внимания и в конечном итоге развивается «патологический страх перед реальностью», что приводит к избегающему поведению, а именно к снижению привычной физической активности с целью минимизировать возможные ухудшения состояния.

Страх смерти от сердечной катастрофы, сопровождающийся телесными сенсациями в области сердца, как характеристика тревожных расстройств при ХСН продемонстрирован и в работе Н.Н. Петровой, выделившей у части больных с ХСН тревожный синдром с преобладанием кардиофобии (14%) [34].

В некоторых исследованиях, также как и при депрессии, отмечается преобладание соматовегетативных проявлений над когнитивной тревогой. Так, в вышеупомянутой работе инсомния была выделена в качестве доминирующего симптома у пациентов с ХСН,

тогда как когнитивный компонент тревоги был выражен в меньшей степени.

В части случаев для пациентов с ХСН характерны панические атаки, которые имитируют типичные симптомы декомпенсации ХСН, такие как стеснение за грудиной, учащенное сердцебиение, ощущение удушья, что создает диагностические трудности [31, 32, 35, 36]. В кардиологической практике наблюдаются как «классические», или «типичные», панические атаки, так и субсиндромальные (ограниченные) панические приступы. Клиническая картина субсиндромальных панических приступов проявляется в виде атипичных вегетативных пароксизмов, в структуре которых физический компонент представлен чаще страхами ипохондрического содержания (кардио-, инсультофобия, страх повторения пароксизма аритмии, боязнь потери сознания или опасения несвоевременного оказания медицинской помощи), а не танатофобией (вitalный страх смерти), а соматовегетативные проявления выражены ограниченным набором вегетативных кардионевротических расстройств [36].

Страх прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания приводит к проверкам функционирования сердца в виде измерения пульса, артериального давления. Таким образом, формируется ипохондрия *sunt materia*, проявляющаяся повышенным кардиологическим вниманием, интероцептивной фиксацией в отношении сердца и в виде системного самонаблюдения своего самочувствия [35, 37].

Целый ряд исследований свидетельствует о негативном влиянии тревожных расстройств на качество жизни при обсуждаемой кардиологической патологии [35, 38].

Важным аспектом изучения тревожных расстройств при ХСН являются приверженность к кардиотропной терапии, а также соблюдение общих рекомендаций, однако к настоящему времени существуют полярные мнения в отношении данной проблематики.

Так, в исследовании Н.Н. Петровой [34] было показано, что уровень комплаенса пациентов с ХСН и тревогой по большинству показателей¹³ был близок комплаентности больных без психических расстройств. Однако пациенты с расстройствами тревожного спектра чаще отказывались от инвазивного вмешательства (коронарография, реваскуляризация коронарных сосудов) в связи с опасением неблагоприятного исхода.

Иные результаты были получены в ряде других работ, свидетельствующих о низкой приверженности к лечению посредством неадаптивных поведенческих механизмов, таких как курение, употребление спиртных напитков, отсутствие физической активности [4]. В работе S.M. Wedegärtner и соавт. было продемонстрировано, что для пациентов с ХСН характерно ограничение физической активности¹⁴ (с целью минимизации

¹³ Комплаентность пациентов определялась по результатам опросника отношения к лекарствам (Drug attitude inventory, DAI-10).

¹⁴ Физическая активность особенно важна для данной когорты пациентов потому, что физические упражнения сокращают количество

субъективного ухудшения симптомов), что негативно влияет на течение и прогноз ХСН [35].

Важным аспектом изучения психических расстройств при ХСН является их влияние на количество госпитализаций и смертность. К настоящему времени существуют полярные мнения в отношении данной проблематики. Так, некоторые авторы постулируют о негативном влиянии тревожных расстройств на госпитализацию и смертность, тогда как другие придерживаются мнения об отсутствии корреляций между госпитализациями, смертностью и тревожными расстройствами.

Так, по результатам систематического обзора, выполненного J. Vongmany и соавт., тревога была предиктором увеличения повторных госпитализаций, при этом не коррелировала со смертностью [39]. Однако не во всех шести исследованиях, вошедших в данную работу, такая взаимосвязь была подтверждена. В пяти лонгитюдинальных когортных исследованиях сообщалось о корреляции между тревогой и госпитализациями с ХСН. При этом в исследованиях Volz и соавт. и De Jong и соавт. было обнаружено, что эта связь была значима только для тяжелой степени тревоги¹⁵. В единственном исследовании, удовлетворяющем все критерии качества проводимого систематического обзора, сообщалось об отсутствии значимой связи между тревогой и госпитализацией.

Противоположные результаты были получены в отношении взаимосвязи между тревогой и смертностью у пациентов с ХСН. Только в двух исследованиях, включенных в обзор, сообщалось о связи между тревогой и смертностью в популяциях с ХСН, при этом вне зависимости от выраженности тревоги.

Астенические расстройства

Астенические расстройства представляют собой один из наиболее распространенных симптомов у пациентов с ХСН. Так, по данным исследований, астения встречается в 50–96% [5, 40] и в 10–20% при первично диагностированной ХСН как проявление собственно кардиологического заболевания [40].

К настоящему времени этиология астенических расстройств изучена недостаточно, и существует мнение о мультифакториальной природе астении [41]. Астения рассматривается как результат взаимодействия периферических и центральных факторов. Периферическая или «мышечная усталость» рассматривается как результат дефицита периферического кровотока и изменения архитектуры и функционирования мышечных волокон, приводящих к преобладанию катаболических процессов и возникновению астении, провоцированной физическими нагрузками. Некоторые авторы рассматривают

периферическую астению как один из важных факторов, способствующих нарушению центральных механизмов. Соответственно, центральными механизмами астении считаются воспаление и аномальная работа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В ряде исследований было продемонстрировано повышение уровня цитокинов при астенических расстройствах [42]. В рамках иммунологической концепции для астенических расстройств характерен определенный иммунологический профиль, проявляющийся нарушением ряда показателей, вовлеченных в патогенез астенических расстройств (активность лейкоцитарной эластазы [ЛЭ] и α_1 -протеиназного ингибитора [α_1 -ПИ], а также уровень аутоантител к нейроантителам — белку S-100B и основному белку миелина [ОБМ])¹⁶.

K. Falk и соавт. [43] на основании дихотомической модели астенических расстройств описали две составляющие астении применительно к ХСН — физическую и когнитивную астению. К физической астении авторы относят ощущение нехватки сил и энергии, сонливость, когнитивная же астения представляет собой чувство интеллектуального дефицита в виде ухудшения памяти, трудностей концентрации внимания, инициации интеллектуальной деятельности (например, чтение книг). Многие пациенты сообщали об отсутствии прежней креативности.

E.J. Smith и соавт. [44], основываясь на провоцирующих факторах, описали два компонента астенических расстройств — астению, ассоциируемую с физическими нагрузками, и общую астению. Астения, ассоциированная с физическими нагрузками, обусловлена непосредственным влиянием астении на способность человека заниматься привычной ежедневной деятельностью, в то время как общая астения представляет собой ощущение истощения, значимо не связанное с физической активностью или напряжением. Кроме того, в зависимости от степени выраженности и траектории течения (стабильность проявлений или постепенное нарастание/уменьшение тяжести) для астении, ассоциированной с физическими нагрузками, и общей астении были сформулированы 6-классовая и 5-классовая модель соответственно. В результате было продемонстрировано, что пол, возраст, отсутствие физической активности, сахарный диабет, сопутствующие заболевания, функциональный класс по NYHA, способность переносить физическую нагрузку и использование психотропных препаратов были предикторами астении, ассоциированной с физическими нагрузками, варьирующими в зависимости от классов усталости. Предикторы общей астении, также варьирующими в зависимости

госпитализаций, связанных с ХСН (Davies E.J. и соавт., 2014). Кроме того, физическая активность у пациентов с ХСН коррелирует с более высоким уровнем качества жизни и указана в действующих рекомендациях. (Клинические рекомендации ХСН, 2020).

¹⁵ Выраженность тревожных симптомов измерялась с помощью психометрического метода, в результате чего были выделены легкая, средняя и тяжелая степень тревоги.

¹⁶ В работе Б.А. Волель с соавт. «Клинико-лабораторные маркеры астенического синдрома у больных саркоидозом», проведенной на выборке пациентов с саркоидозом легких, астения соотносилась с недостаточной дегрануляционной активностью нейтрофилов в ходе развития воспалительной реакции и нарушением соотношения лейкоцитарной эластазы и других маркеров воспаления; в частности, функциональной активности α_1 -ПИ, а также концентрации СРБ и уровня нейроантител (aAT) к S100b и основному белку миелина (ОБМ).

от классов усталости, включали курение, отсутствие физической активности и способность переносить физическую нагрузку. Относительно прогноза было показано, что пациенты в классах с тяжелой астенией, ассоциированной с физическими нагрузками, и с тяжелой общей астенией имели почти в три раза повышенный риск смертности по сравнению с референтными группами¹⁷, тогда как пациенты с низкой степенью астении, ассоциированной с физическими нагрузками, имели низкий риск смертности.

В недавно опубликованной работе H. Walthall и соавт. [45] астенические расстройства при ХСН рассматривались с точки зрения трех ключевых факторов: астения как физическое ограничение, психологическая реакция на астению и астения как часть повседневной жизнедеятельности.

Физическое истощение, ощущение недостатка сил и энергии, сонливость мешают пациентам вести привычный образ жизни, вносят негативные корректизы в повседневную деятельность. Так, пациенты воспринимают даже обычную ходьбу как проблему, некоторые не могут закончить уборку по дому. Больные, страдающие астеническими расстройствами, описывают недостаток энергии как истощение, а не отсутствие желания к деятельности, что дифференцирует астенические расстройства с апатией.

Астенический синдром является фактором корреляции высокого уровня повторных госпитализаций и смертности [46].

Несмотря на прогностическую важность астении при ХСН, клинические и социodemографические детерминанты астенического синдрома остаются неоднозначными.

Так, в исследованиях, изучающих демографические характеристики, было показано, что пребывание в браке, женский пол, наличие низкого уровня образования, а также безработный статус связаны с астенией у пациентов с ХСН [47]. Однако L.S. Evangelista и соавт. [48] обнаружили, что ни возраст пациентов, ни пол не были ассоциированы с астеническим синдромом.

Известно, что астенический синдром, будучи неспецифическим транснозологическим конструктом, характерен как для соматических заболеваний, так и для депрессивных расстройств. В ряде исследований было определено, что симптомы одышки, депрессии и личностные факторы являются важными детерминантами астении при ХСН [43, 47]. Однако в работе S. Neo не было обнаружено значимых корреляций между депрессивным расстройством и астеническим синдромом у пациентов с ХСН [49]. L. Jasiukeviciene и соавт. [50] ассоциировали астенические расстройства

при ХСН со степенью тяжести кардиологической патологии.

К настоящему времени имеющиеся работы по изучению корреляций между астенией и косвенными показателями функционального состояния, такими как ФК по NYHA и фракция выброса левого желудочка (ФВ), являются неоднозначными. Данные некоторых исследований подтверждают связь между астенией и ФК [40, 51], тогда как в результатах других работ не было обнаружено значимых корреляций между астенией и ФК [48] или ФВ [48, 52].

Ипохондрические расстройства и копинг-механизмы совладания с болезнью

В клинической практике помимо вышеописанных расстройств наблюдаются и ипохондрические реакции, представляющие собой два полярных типа: тревожно-фобические (health anxiety) и диссоциативные реакции [36, 53].

Тревожно-фобические реакции, или невротическая ипохондрия, были описаны Б.А. Волель в рамках небредовой ипохондрии при соматических заболеваниях [19, 36]. Невротическая ипохондрия характерна для пациентов со стабильной ХСН и относительно редкими обострениями. Клиническая картина невротической ипохондрии характеризуется органоневротическими расстройствами, имитирующими симптомы ХСН (одышка, кардиалгии) и сочетающимися со стойкой ипохондрической фиксацией к телесным проявлениям, ощущением опасности отмечаемого соматического неблагополучия. Несмотря на стабильное соматическое состояние, что подтверждается объективными данными, любые изменения в самочувствии пациенты воспринимают как угрозу, проявление декомпенсации ХСН. Психопатологические проявления ипохондрии также реализуются формированием стойких кардиофобий, а в части случаев и танатофобий.

Полярным типом невротической ипохондрии при ХСН признаются диссоциативные расстройства с недооценкой тяжести соматического состояния и, как следствие, дезадаптивным поведением в болезни.

Однако частота встречаемости и клиническая структура диссоциативных расстройств при ХСН изучены недостаточно и ограничиваются результатами исследований при таких кардиологических состояниях, как фибрилляция предсердий [54], пред- и послеоперационный период аортокоронарного шунтирования [55].

К настоящему времени существуют два основных подхода к изучению диссоциативных расстройств при кардиологических заболеваниях: клинический (психопатологический) и психологический (психодинамический), в рамках которого рассматриваются копинг-стратегии — способы совладания (взаимодействия) с болезнью (coping)¹⁸ [56, 57].

¹⁷ В 6-классовой модели астении, ассоциированной с физическими нагрузками, класс астении средней степени выраженности и с уменьшением симптомов астении с течением времени как наибольшая группа пациентов был концептуализирован как референтная группа. В 5-классовой модели общей астении класс со средней выраженностью астении и достаточно стабильной выраженностью проявлений в течение времени составил наибольшую группу пациентов и был определен как референтная группа.

¹⁸ Копинг-стратегии, согласно R. Lazarus и S. Folkman, включают в себя «постоянно меняющиеся когнитивные и поведенческие усилия по управлению определенными внешними и/или внутренними

Копинг-стратегии подразделяются на два основных типа: преодоление стресса на основе контроля эмоций¹⁹ и на основе решения проблемы²⁰. Преодоление стресса на основе контроля эмоций рассматривается как неадаптивное и ассоциируется с нездоровым образом жизни, таким как курение, отсутствие физических упражнений, употребление алкогольных напитков, несоблюдение схемы лекарственного лечения и употребление наркотиков, что приводит к частым госпитализациям и даже высокому уровню смертности. Напротив, преодоление стресса на основе решения проблемы, являясь адаптивным, связано с лучшими клиническими результатами, такими как увеличение продолжительности жизни и уменьшение госпитализаций по сравнению с пациентами, пытающимися преодолевать стресс на основе контроля за эмоциями.

В свою очередь S. Buettow описал четыре копинг-стратегии: избегание (avoidance)²¹, непризнание («здоровое отрицание» — disavowal, healthy denial)²², отрицание (denial)²³ и принятие (acceptance)²⁴ [56].

J. Wingham и соавт. [57] на основе 19 исследований, изучающих копинг-стратегии, разработали концептуальную модель отношения, убеждения и ожидания у пациентов с ХСН. В качестве реакции пациентов на ХСН авторы работы выделили следующие копинг-стратегии: «стратегический беглец» (strategic avoider)²⁵, «селективный отрицатель» (selective denier)²⁶, «благомыс-

требованиями, которые оцениваются как обременяющие или превышающие ресурсы человека». Это определение подчеркивает отношение человека к своему телу и социально обусловленной ситуации. Управление этими отношениями требует решения проблем и необходимости регулировать эмоциональные последствия диагноза и заболевания.

¹⁹ Копинг-механизмы на основе контроля эмоций представляют собой активные копинг-стратегии («разрядка», «позитивная перефокусировка», «юмор», «принятие», «эмоциональная поддержка») и избегающие («самоотвлечение», «отрицание», «поведенческое отчуждение», «самобичевание» и «употребление психоактивных веществ»).

²⁰ Копинг-стратегии на основе решения проблемы включают в себя «планирование», «обращение за эффективной (действенной) поддержкой» и «религия».

²¹ Избегание (avoidance) проявляется нежеланием или непризнанием пациентами необходимости знать о своем состоянии ХСН, что может объяснять, почему многие пациенты не понимают характер или серьезность своего заболевания.

²² Непризнание («здоровое отрицание» — disavowal, healthy denial) — «самообман перед лицом точного понимания». Пациенты отмечают и признают реальность, но, чтобы смягчить создаваемое ею эмоциональное напряжение и укрепить свое здоровье, они в тоже время стремятся отделить это осознание от его личного воздействия путем позитивной реконструкции личного понятия или значимости.

²³ Отрицание (denial) — бессознательный процесс, лишенный ментальных разработок, характерных для «непризнания» и характеризующийся «избирательной слепотой восприятия к неприятным фактам», в результате чего пациент указывает на отсутствие серьезной проблемы. «Отрицание» не только искачет реальность, но и отвергает ее, оставляя угрозу болезни за пределами психики пациента.

²⁴ Принятие (acceptance) — сознательное признание обоснованности верифицированного диагноза ХСН без попыток позитивно реконструировать его значение или личностную значимость.

²⁵ Стратегический беглец (strategic avoider) — сознательное delegирование другим контроля и управление своим состоянием, как например, профессионалам в области здравоохранения, семье и друзьям, при этом с культивированием зависимости от окружающих.

²⁶ Селективный отрицатель (selective denier) соотносится с определением «непризнания» («здоровое отрицание» — disavowal, healthy

ляющий самоуправленец» (well-intentioned manager)²⁷ или «прогрессивный самоуправленец» (advanced self-manager)²⁸.

Несмотря на различные концепции копинг-механизмов, описывающие разнообразные способы совладания с болезнью, в большинстве доступных работ прослеживается такая реакция, как «отрицание», характеризующаяся отрицанием личностной значимости заболевания и восприятием своего соматического неблагополучия как временного.

В рамках клинического подхода диссоциативные расстройства («отрицание») рассматриваются как полярный тип тревожно-фобических реакций. Диссоциативные реакции дифференцируются в зависимости от глубины отчуждения проявлений соматического заболевания на два типа: compartment-диссоциации — представлены феноменом «двойного сознания», т.е. нивелирования субъективно неприятных, тягостных ощущений, связанных с болезнью, за «фасадом» которой проявляется тревожная реакция, и detachment-диссоциации — «полная элиминация стрессового воздействия и его последствий из сознания пациента» [58].

К настоящему времени лишь в единичных работах описываются диссоциативные расстройства при ХСН. Так, в крупномасштабном исследовании Adelphi Heart Failure Disease Specific Programme (DSP) (2454 пациента с ХСН, 10 стран), целью которого было в том числе и изучение соответствия представления пациентов и лечащего кардиолога о тяжести ХСН, продемонстрировано, что 28% участников воспринимают тяжесть своего соматического состояния несопоставимо с диагнозом лечащего кардиолога. Так, из 1040 пациентов, рассказавших, что кардиолог сообщил им о ХСН умеренной степени тяжести, у 28% пациентов лечащий кардиолог расценил умеренно высокий или очень высокий риск смерти в течение последующих 12 мес. [59].

К настоящему времени установлено, что диссоциативные расстройства при хронических, длительно протекающих кардиологических заболеваниях негативно влияют на течение и прогноз сердечно-сосудистой патологии [54, 60].

Таким образом, несмотря на немногочисленные работы и отсутствие единой клинической концепции диссоциативных расстройств при ХСН, значимость и прогностическая ценность данного психопатологического феномена не вызывает сомнений.

Адекватное восприятие симптомов рассматривается как один из наиболее важных факторов успешного

denial), описанным S. Buettow и соавт. (2001). Пациенты признают, что ХСН является серьезной патологией, однако отрицают личную значимость заболевания, воспринимая состояние как временное.

²⁷ Благомыслящий самоуправленец (well intentioned self-manager) характеризуется пациентами, которые мотивированы принять ряд мероприятий для контроля/улучшения своего самочувствия, однако находятся под влиянием постоянных заблуждений, неполноценных знаний и закрепившейся системы убеждений.

²⁸ Прогрессивный самоуправленец (advanced self-manager) — реакция активного управления с адекватным усвоением необходимой информации о ХСН и адаптацией в жизни в соответствии с заболеванием.

ведения пациентов, так как неудовлетворительное восприятие симптомов пациентами может вызывать декомпенсацию ХСН и откладывание своевременного обращения за специализированной помощью.

Личностные особенности

Определение роли вклада личностных особенностей в формирование реакций на кардиологическое заболевание является одним из актуальных вопросов изучения психопатологии при ХСН.

В доступных к настоящему моменту работах преобладает мнение о негативном влиянии личности типа D на течение и клинический исход ХСН. Личность типа D (*distressed*) определяется двумя устойчивыми характерными чертами, такими как негативная аффективность или склонность испытывать отрицательное эмоции (например, гнев, печаль, страх, раздражительность) после ситуации и через время, и социальная ингибиция, проявляющаяся тенденцией сдерживать эти эмоции при социальном взаимодействии из-за страха непринятия или неодобрения.

В ряде исследований было продемонстрировано, что личность типа D связана с более низким качеством жизни и состоянием здоровья, с учетом демографических и клинических характеристик, в том числе дисфункции левого желудочка и ФК по NYHA [61]. Личность типа D при ХСН также ассоциируется с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, являющихся маркерами неблагоприятных прогнозов ХСН, и с поздней (более 6 мес.) смертностью [62]. Аналогичные выводы были сделаны S. Susanne с соавт. в лонгитюдинальном исследовании с длительностью наблюдения 9 мес., в котором личность типа D рассматривалась предиктором низкого эмоционального, но не физического качества жизни независимо от симптомов депрессии и ФК по NYHA [63].

Важным аспектом изучения вклада личности типа D в течение и прогноз ХСН являются поведенческие риски в отношении здоровья. Результаты исследований с выборками пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями неизменно соотносят личность типа D с низкой приверженностью приему препаратов, соблюдению физических нагрузок, диетических мероприятий, а также несвоевременным обращением за медицинской помощью [64].

Однако следует отметить критическую работу J.C. Coupe и соавт. [65], выполненную на выборке из 706 пациентов с ХСН и наблюдением в течение 9 мес. Авторы исследования продемонстрировали отсутствие прогностической ценности личности типа D в отношении смертности, а также подчеркнули значительное перекрывание в содержании инструментов оценки симптомов депрессии и двух составляющих личности типа D, негативной аффективности и социальной ингибиции.

В большинстве вышеописанных работ в качестве метода инструмента измерения личностных особенностей используются formalizованные шкалы без проведения развернутого клинического интервью, что

может негативно сказываться на конечных результатах.

Лишь в немногочисленных работах личностные особенности пациентов с ХСН рассматривались с точки зрения психопатологического подхода. Так, в исследовании Ph.J. Tully и соавт. [7] было продемонстрировано, что 28,8% пациентов с ХСН страдают расстройством личности, среди его разновидностей наиболее часто встречаются избегающее, пограничное и обсессивно-компульсивное расстройство личности.

Между тем работы, выполненные на выборках кардиологических больных, демонстрируют важность личностной предрасположенности в качестве предиктора формирования патологического поведения в болезни [54, 66].

Наряду с традиционными типами расстройств личности выделяют также и личностные особенности, отражающие восприятие проявлений со стороны телесной сферы и соучаствующие в формировании уязвимости/устойчивости к воздействию соматического заболевания, — соматоперцептивные акцентуации (невропатия (соматопатия)²⁹, соматотония³⁰, сегментарная деперсонализация³¹) [67].

В исследовании «Психосоматические синдромы у больных хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на ее течение» [66], выполненном на выборке из 106 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и рассматриваемом в качестве неблагоприятного исхода, в том числе и развитие ХСН III–IV ФК на максимальной переносимой терапии, было выделено три типа психосоматических («кардиоперсонифицированных») синдромов, в зависимости от соотношения характера течения ХИБС и соматоперцептивной конституции. Так, у пациентов с невропатической конституцией и высоким уровнем тревоги о здоровье лишь в 11% случаев прогрессировала ХСН (89% — острый коронарный синдром), у больных с соматотонией

²⁹ Невропатическая конституция проявляется вегетативной лабильностью (сосудистые кризы, головокружения, ортостатические обмороки, сердцебиения, гипергидроз и др.); функциональными нарушениями со стороны основных систем организма; сенсибилизацией к инфекционным агентам; «псевдоаллергическими» реакциями (краснота, дерматит, непереносимость отдельных продуктов питания); немотивированным субфебрилитетом; метеопатией; расстройствами телесной перцепции (гиперпатии, гиперестезии, алгии — псевдомигрени, фибромиалгии); астеническими проявлениями.

³⁰ Соматотония реализуется ощущением повышенного телесного тонуса в сочетании с потребностью в регулярной физической активности «культ тела» (занятия спортом, толерантность к физическим нагрузкам, выносливость). В ряде случаев стремление к поддержанию «безупречной» хорошей физической формы сопровождается фиксацией на проявлениях телесной сферы с упрежданной заботой о здоровье, тенденцией придерживаться «правильного» образа жизни, соблюдением разнообразных диет.

³¹ Сегментарная деперсонализация — безразличие к любым проявлениям со стороны телесной сферы, незаинтересованность в поддержании хорошей физической формы (нерегулярное питание; снижение навыков чистоплотности; отсутствие режима сна и отдыха; ношение одежды не по сезону, повышающее риск простудных заболеваний), высокая толерантность/нечувствительность к болевым стимулам; пренебрежение вопросами собственного здоровья (маневрирование профилактическими медицинскими осмотрами, обращение к врачам лишь на поздних стадиях соматического заболевания).

и невропатией и умеренно повышенным уровнем тревоги о здоровье — в 18% (67% — другие причины), тогда как для пациентов с сегментарной деперсонализацией в 100% случаев было характерно прогрессирование ХСН.

В еще одной работе [17], выполненной с применением психопатологического и психометрического методов³² на выборке из 30 пациентов с ХСН и 30 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ), изучались личностная тревожность и Алекситимия. В работе было продемонстрировано, что пациентам с ХСН, так же как и с ИБС и ГБ, была присуща высокая личностная тревожность. Вне зависимости от нозологической формы рассматриваемых сердечно-сосудистых заболеваний уровень Алекситимии у больных превышал средний уровень, однако в когорте пациентов с ХСН уровень Алекситимии был ниже по сравнению с больными с ИБС и ГБ. Таким образом, прослеживается определенная динамика Алекситимии на фоне прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, реализующаяся снижением уровня Алекситимии при утяжелении соматического состояния, нарастании витальной угрозы в виде осложнения ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги обзора доступных научных публикаций, изучающих психическую патологию при ХСН, в первую очередь следует подчеркнуть высокую распространенность гетерогенных психических и личностных расстройств, оказывающих негативное влияние на течение и прогноз кардиологической патологии. При этом клинические особенности ХСН (ФВ ЛЖ, стадия, степень и др.) обуславливают неоднородность психопатологических феноменов.

К настоящему времени данные о депрессивных и тревожных расстройствах широко освещены в литературе, в то время как распространенности и клинической типологии диссоциативных расстройств при ХСН посвящены лишь отдельные сообщения. Однако диссоциативные реакции, характеризующиеся несоответствующим восприятием пациентами симптомов ХСН с тяжестью кардиологического заболевания, что является одним из значимых факторов риска низкого комплаенса (несоблюдение назначенных рекомендаций, откладывание своевременного обращения за специализированной помощью), приводят посредством выраженного дезадаптивного поведения к нарастанию тяжести ХСН и неблагоприятному исходу. Важно отметить, что особенности течения ХСН требуют постоянного контакта врача с пациентом, динамического наблюдения как одного из значимых факторов успешного лечения. При этом динамическое наблюдение становится невозможным у пациентов с диссоциативными расстройствами, что приводит к развитию

частых декомпенсаций ХСН, которые возможно было предотвратить при своевременной коррекции терапии.

Обращает на себя внимание малоизученность и противоречивость сведений в отношении личностной предрасположенности к формированию психических расстройств при ХСН. При этом в отдельных работах отмечается прогностическая значимость личностных особенностей, влияющих на восприятие проявлений ХСН, поведение в болезни и как следствие обуславливающих течение и прогноз кардиологической патологии.

Отдельно следует отметить, что несмотря на то что астенические расстройства являются одними из наиболее распространенных коморбидных нарушений при ХСН и ассоциируются с высоким уровнем повторных госпитализаций и смертностью, остаются неоднозначными вопросы патогенеза астении и вклада собственно ХСН в развитие и прогрессирование астении. Кроме того, астенические расстройства представляют собой наиболее субъективно тягостный симптом для пациентов и один из значимых клинических показателей развития декомпенсации ХСН, что требует пристального динамического наблюдения. Однако нередко в рутинной практике врачи-интернисты не придают диагностической значимости формированию и развитию астении. Таким образом, остается открытым вопрос информативной и объективной диагностики астенических расстройств.

И в заключение стоит подчеркнуть, что большинство работ, изучающих психические расстройства при ХСН, выполнены с использованием психометрического метода врачами-интернистами, и лишь в немногих исследованиях применяется клинико-психопатологическое обследование, что, по всей видимости, может приводить к смещению результатов и обуславливать расхождение и неоднозначность выводов разных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Беграмбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Глезер МГ, Готье СВ, Довженко ТВ, Кобалава ЖД, Козиолова НА, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Перепеч НБ, Тарловская ЕИ, Чесникова АИ, Шевченко АО, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, Галиевич АС, Гиляревский СР, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Лопатин ЮМ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Шляхто ЕВ. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6). doi: 10.18087/cardio.2475
Mareev VYu, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Glezer MG, Gote SV, Dovzhenko TV, Kobalava ZhD, Kozilova NA, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Perepech NB, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shevchenko AO, Arutyunov GP, Belenkov UN, Galievich AS, Gilarevskiy SR, Drapkina OM, Duplyakov DV, Lopatin YM, Sitynikova MYU, Skibitskiy BB, Shlyakhto EV. Klinicheskie rekomenedaniya OSCH — RKO — RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (XSN) i ostrojaya dekompenzirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018;58(S6). doi: 10.18087/cardio.2475

³² Психометрическое обследование включало следующий набор диагностических методик: госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала тревожности Спилбергера, Торонтская Алекситимическая шкала.

- Arutyunov GP, Belenkov YuN, Galyavich AS, Gil'yarevskii SR, Drapkina OM, Duplyakov DV, Lopatin YuM, Sitnikova MYu, Skibickii VV, SHlyaho EV. Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost: hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. *Kardiologiya*. 2018;58(S6). (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2475
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovc J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek*. 2018;64(9):834–838.
 3. Ghosh RK, Ball S, Prasad V, Gupta A. Depression in heart failure: Intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies. *Int J Cardiol*. 2016;224:170–177. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.063
 4. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(4):175–184. doi: 10.1097/HRP.0000000000000162
 5. Di Palo KE. Psychological Disorders in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):131–138. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.011
 6. Heo S, McSweeney J, Tsai PF, Ounpraseuth S, Moser DK, Kim J. The Associations of Diagnoses of Fatigue and Depression With Use of Medical Services in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2019;34(4):289–296. doi: 10.1097/JCN.0000000000000574
 7. Tully PJ, Selkow T. Personality disorders in heart failure patients requiring psychiatric management: comorbidity detections from a routine depression and anxiety screening protocol. *Psychiatry Res*. 2014;220(3):954–959. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.051
 8. Redeker NS. Somatic symptoms explain differences in psychological distress in heart failure patients vs a comparison group. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2006;21(4):182–189. doi: 10.1111/j.0889-7204.2006.05643.x
 9. Güder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Alolio B, Ertl G, Angermann CE, Störk S. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation*. 2007;115(13):1754–1761. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653964
 10. Liguori I, Russo G, Curcio F et al. Depression and chronic heart failure in the elderly: an intriguing relationship. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(6):451–459. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.06.014
 11. Смулевич АБ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. Smulevich AB. Depressii pri somaticeskikh i psicheskikh zabolевaniyah. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: Medical Information Agency, 2015. (In Russ.).
 12. Психические расстройства в клинической практике. Под ред. академика РАМН А.Б. Смулевича. М.: МЕДпресс-информ, 2011. Psychiatric Disorders in General Medical Practice. Pod red. acad. RAMS professor A.B. Smulevich). Moscow: MEDpress-inform, 2011. (In Russ.)
 13. Андрющенко АВ. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;1:14–27. Andryushchenko AV. Rasprostranennost' i struktura psikhicheskikh rasstroystv v obshchey meditsine. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine*. 2011;1:14–27. (In Russ.).
 14. Довженко ТВ, Семиглазова МВ, Краснов ВН. Расстройства тревожно-депрессивного спектра и синдром кардиальной боли при сердечно-сосудистых заболеваниях (клинико-психопатологические аспекты). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011;21(4):5–13. Dovzhenko TV, Semiglazova MV, Krasnov VN. Rasstroystva trevozhno-depressivnogo spektra i sindrom kardial'noy boli pri serdechno-sosudistykh zabolевaniyah (kliniko-psikhopatologicheskiye aspekty). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2011;21(4):5–13. (In Russ.).
 15. Петрова НН, Кутузова АЭ. Психосоматические аспекты хронической сердечной недостаточности. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;(2):23–28. Petrova NN, Kutuzova AE. Psikhosomaticheskiye aspekty khroniceskoy serdechnoy nedostatochnosti, *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine*. 2011;(2):23–28. (In Russ.).
 16. Петрова НН. Коморбидные психические расстройства как фактор эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у кардиологических больных. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(6):88–91. doi: 10.12737/23752 Petrova NN. Komorbidnyye psikhicheskiye rasstroystva kak faktor effektivnosti lechebno-reabilitatsionnykh meropriyatii u kardiologicheskikh bol'nykh. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(6):88–91. (In Russ.). doi: 10.12737/23752
 17. Петрова НН. Структура психических расстройств и личностно-психологические особенности у больных кардиологического профиля. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):81–86. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.12 Petrova NN. Struktura psikhicheskikh rasstroystv i lichnostno-psikhologicheskiye osobennosti u bol'nykh kardiologicheskogo profilya. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):81–86. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.12.
 18. Смулевич АБ, Медведев ВЭ, Фролова ВИ. Ритмы депрессии при соматических (дермато- и кардиологических) заболеваниях. *Психические расстройства в общей медицине*. 2008;1:22–25. Smulevich AB, Medvedev VE, Frolova VI. Ritmy depressii pri somaticeskikh (dermato- i kardiologicheskikh) zabolевaniyah. *Psikhicheskiye*

- rasstroystva v obshchey meditsine.* 2008;1:22–25. (In Russ.).
19. Волель АБ. Небредовая ипохондрия (психопатологическая модель, ипохондрические развития при соматических заболеваниях). Лекции по психосоматике. Под ред. академика РАН Смulevicha AB. M.: Медицинское информационное агентство, 2014. Volel' AB. Nebredovaya ipokhondriya (psikhopatologicheskaya model', ipokhondricheskiye razvitiya pri somaticeskikh zabolevaniyakh). Lektsii po psichosomatike. Pod red. akademika RAN Smulevicha AB. M.: Medical Informational Agency, 2014. (In Russ.).
 20. Holzapfel N, Müller-Tasch T, Wild B, Jünger J, Zugck C, Remppis A, Herzog W, Löwe B. Depression profile in patients with and without chronic heart failure. *J Affect Disord.* 2008;105(1–3):53–62. doi: 10.1016/j.jad.2007.04.009
 21. Comín-Colet J, Martín Lorenzo T, González-Domínguez A, Oliva J, Jiménez Merino S. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):329. doi: 10.1186/s12955-020-01566-y
 22. Wu JR, Moser DK, De Jong MJ, Rayens MK, Chung ML, Riegel B, Lennie TA. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am Heart J.* 2009;157(2):285–291. doi: 10.1016/j.ahj.2008.10.001
 23. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, Shao Y, Hu X. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med.* 2014;63:36–42. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.03.007
 24. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Caracciolo A. Depression in elderly patients with congestive heart failure. *Journal of Geriatric Psychiatry.* 1991;24(1):59–71.
 25. Sokoreli I, de Vries JJG, Pauws SC, Steyerberg EW. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016;21(1):49–63. doi: 10.1007/s10741-015-9517-4
 26. Xu J, Gallo JJ, Wenzel J, Nolan MT, Budhathoki C, Abshire M, Bower K, Arruda S, Flowers D, Szanton SL, Dennison Himmelfarb C, Gonzalez K, Han HR. Heart Failure Rehospitalization and Delayed Decision Making: The Impact of Self-care and Depression. *J Cardiovasc Nurs.* 2018;33(1):30–39. doi: 10.1097/JCN.0000000000000423
 27. Gathright EC, Dolansky MA, Gunstad J, Redle JD, Josephson RA, Moore SM, Hughes JW. The impact of medication nonadherence on the relationship between mortality risk and depression in heart failure. *Health Psychol.* 2017;36(9):839–847. doi: 10.1037/he0000529
 28. Easton K, Coventry P, Lovell K, Carter LA, Deaton C. Prevalence and Measurement of Anxiety in Samples of Patients With Heart Failure: Meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs.* 2016;31(4):367–379. doi: 10.1097/JCN.0000000000000265
 29. Costello JA, Boblin S. What is the experience of men and women with congestive heart failure? *Can J Cardiovasc Nurs.* 2004;14(3):9–20.
 30. Muschalla B, Glatz J, Linden M. Heart-related anxieties in relation to general anxiety and severity of illness in cardiology patients. *Psychol Health Med.* 2014;19(1):83–92. doi: 10.1080/13548506.2013.774428
 31. Müller-Tasch T, Frankenstein L, Holzapfel N, Schellberg D, Löwe B, Nelles M, Zugck C, Katus H, Rauch B, Haass M, Jünger J, Remppis A, Herzog W. Panic disorder in patients with chronic heart failure. *J Psychosom Res.* 2008;64(3):299–303. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.09.002
 32. Eifert GH, Zvolensky MJ, Lejeue CW. Heart-focused anxiety and chest pain: A conceptual and clinical review. *Clinical Psychology: Science and Practice.* 2000;7(4):403–417. doi: 10.1093/clipsy.7.4.403
 33. Linden M, Dirks S, Glatz J. Die "Pathologische Realangst" am Beispiel kardiovaskulärer Erkrankungen [Pathological realangst in cardiovascular diseases]. *Zeitschrift für Psychosomatik und Konsiliarpsychiatrie.* 2008;1:248–254.
 34. Петрова НН, Пилевина ЮВ. Психические расстройства и комплаенс больных с хронической сердечной недостаточностью. *Психические расстройства в общей медицине.* 2012;3:26–31.
Petrova NN, Pilevina YuV. Psikhicheskiye rasstroystva i komplayens bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine.* 2012;3:26–31. (In Russ.).
 35. Wedegärtner SM, Schwantke I, Kindermann I, Karbach J. Predictors of heart-focused anxiety in patients with stable heart failure. *J Affect Disord.* 2020;276:380–387. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.065
 36. Волель БА, Сыркина ЕА. Психические расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Психосоматические расстройства. Руководство для практических врачей. Под ред. академика РАН Смulevicha AB. Москва: МЕДпресс-информ, 2019.
Volel' BA, Syrkina YeA. Psikhicheskiye rasstroystva pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh. Psikhosomaticheskiye rasstroystva. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey. Pod red. akademika RAN Smulevicha AB. Moscow: MEDpress-inform, 2019. (In Russ.).
 37. Hohls JK, Beer K, Arolt V et al. Association between heart-focused anxiety, depressive symptoms, health behaviors and healthcare utilization in patients with coronary heart disease. *J Psychosomatic Research.* 2020;131:109958. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.109958
 38. Polikandrioti M, Panoutsopoulos G, Tsami A et al. Assessment of quality of life and anxiety in heart failure outpatients. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019;4:e38–e46. doi: 10.5114/amsad.2019.844444

39. Vongmany J, Hickman LD, Lewis J, Newton PJ, Phillips JL. Anxiety in chronic heart failure and the risk of increased hospitalisations and mortality: A systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2016;15(7):478–485. doi: 10.1177/1474515116635923
40. Polikandrioti M, Kalafatakis F, Koutelkos I, Kokoularis D. Fatigue in heart failure outpatients: levels, associated factors, and the impact on quality of life. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019;4:e103–e112. doi: 10.5114/amsad.2019.85406
41. Matura LA, Malone S, Jaime-Lara R, Riegel B. A Systematic Review of Biological Mechanisms of Fatigue in Chronic Illness. *Biol Res Nurs.* 2018;20(4):410–421. doi: 10.1177/1099800418764326
42. Lennie TA, Moser DK, Biddle MJ, Welsh D, Bruckner GG, Thomas DT, Rayens MK, Bailey AL. Nutrition intervention to decrease symptoms in patients with advanced heart failure. *Res Nurs Health.* 2013;36(2):120–45. doi: 10.1002/nur.21524
43. Falk K, Granger BB, Swedberg K, Ekman I. Breaking the vicious circle of fatigue in patients with chronic heart failure. *Qual Health Res.* 2007;17(8):1020–7. doi: 10.1177/1049732307306914
44. Smith OR, Kupper N, de Jonge P, Denollet J. Distinct trajectories of fatigue in chronic heart failure and their association with prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):841–8. doi: 10.1093/eurohf/hfq075
45. Walthall H, Floegel T, Boulton M, Jenkinson C. Patients experience of fatigue in advanced heart failure. *Contemp Nurse.* 2019;55(1):71–82. doi: 10.1080/10376178.2019.1604147
46. Wallström S, Ali L, Ekman I, Swedberg K, Fors A. Effects of a person-centred telephone support on fatigue in people with chronic heart failure: Subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2020;19(5):393–400. doi: 10.1177/1474515119891599
47. Smith OR, Michielsen HJ, Pelle AJ, Schiffer AA, Winter JB, Denollet J. Symptoms of fatigue in chronic heart failure patients: clinical and psychological predictors. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):922–927. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.016
48. Evangelista LS, Moser DK, Westlake C, Pike N, Ter-Galstanyan A, Dracup K. Correlates of fatigue in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2008;23(1):12–17. doi: 10.1111/j.1751-7117.2008.07275.x
49. Heo S, McSweeney J, Tsai PF, Ounpraseuth S, Moser DK, Kim J. The Associations of Diagnoses of Fatigue and Depression With Use of Medical Services in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2019;34(4):289–296. doi: 10.1097/JCN.0000000000000574
50. Jasiukevičienė L, Vasiliauskas D, Kavoliūnienė A, Marcinkevičienė J, Grybauskienė R, Grižas V, Tumynienė V. Evaluation of a chronic fatigue in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Medicina.* 2008;44(5):366. doi: 10.3390/medicina44050047
51. Nepomuceno E, Silva LN, Cunha DCP, Furuya RK, Simões MV, Dantas RAS. Comparison of tools for assessing fatigue in patients with heart failure, *Rev Bras Enferm.* 2018;71(5):2404–2410. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0083
52. Schaefer KM, Shober Potylycki MJ. Fatigue associated with congestive heart failure: use of Levine's Conservation Model. *J Adv Nurs.* 1993;18(2):260–268. doi: 10.1046/j.1365-2648.1993.18020260.x
53. Смулевич АБ, Романов ДВ, Волель БА, Иванов СВ. Психосоматические расстройства. Национальное руководство по психиатрии. Под ред. Александровского ЮА, Незнанова НГ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Smulevich AB, Romanov DV, Volel' BA, Ivanov SV. Psikhosomaticheskiye rasstroystva. Natsional'noye rukovodstvo po psikiatrii. Pod red. Aleksandrovskogo YuA, Neznanova NG. M.: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.).
54. Волель БА, Трошина ДВ, Грубова МВ, Малютина АА. Психические (личностные) расстройства у больных фибрилляцией предсердий. *Психические расстройства в общей медицине.* 2016;(1–2):27–35. Volel' BA, Troshina DV, Grubova MV, Malyutina AA. Psikhicheskiye (lichnostn.yye) rasstroystva u bol'nykh fibrillyatsiyey predserdiy. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine.* 2016;(1–2):27–35. (In Russ.).
55. Смулевич АБ, Сыркин Ал. Психокардиология. *Психические расстройства в общей медицине.* 2007;(4):4–9. Smulevich AB, Syrkin AL. Psikhokardiologiya. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine.* 2007;(4):4–9. (In Russ.).
56. Buetow S, Goodear-Smith F, Coster G. Coping strategies in the self-management of chronic heart failure. *Fam Pract.* 2001;18(2):117–22. doi: 10.1093/fampra/18.2.117
57. Wingham J, Harding G, Britten N, Dalal H. Heart failure patients' attitudes, beliefs, expectations and experiences of self-management strategies: a qualitative synthesis. *Chronic Illn.* 2014;10(2):135–54. doi: 10.1177/1742395313502993
58. Смулевич АБ, Иванов СВ, Мясникова ЛК, Двойников СЮ, Ильина НА. Диссоциативные реакции в траектории развития шизотипического расстройства личности (на модели нозогенеза у онкологических больных). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(12):12–22. doi: 10.17116/jnevro201411412112-22 Smulevich AB, Ivanov SV, Myasnikova LK, Dvoynikov SYu, Il'ina NA. Dissotsiativn.yye reaktsii v trayektorii razvitiya shizotipicheskogo rasstroystva lichnosti (na modeli nozogenii u onkologicheskikh bol'nykh). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(12):12–22. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201411412112-22

59. Wirta SB, Balas B, Proenca CC, Bailey H, Phillips Z, Jackson J, Cotton S. Perceptions of heart failure symptoms, disease severity, treatment decision-making, and side effects by patients and cardiologists: a multinational survey in a cardiology setting. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2265–2272. doi: 10.2147/TCRM.S183200
60. Психосоматические расстройства. Руководство для практических врачей. Под редакцией академика РАН Смулевича АБ. Москва: МЕДпресс-информ, 2019.
Psikhosomaticeskiye rasstroystva. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey pod redaktsiyey akademika RAN Smulevicha AB. Moscow: MEDpress-inform, 2019. (In Russ.).
61. Schiffer AA, Pedersen SS, Widdershoven JW, Hendriks EH, Winter JB, Denollet J. The distressed (type D) personality is independently associated with impaired health status and increased depressive symptoms in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(4):341–6. doi: 10.1097/01.hjr.0000173107.76109.6c
62. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. *Circulation.* 2008;118(6):625–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191
63. Pedersen SS, Herrmann-Lingen C, de Jonge P, Scherer M. Type D personality is a predictor of poor emotional quality of life in primary care heart failure patients independent of depressive symptoms and New York Heart Association functional class. *J Behav Med.* 2010;33(1):72–80. doi: 10.1007/s10865-009-9236-1
64. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Psychological Determinants of Heart Failure Self-Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med.* 2016;78(4):412–31. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000270
65. Coyne JC, Jaarsma T, Luttik ML, van Sonderen E, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Lack of prognostic value of type D personality for mortality in a large sample of heart failure patients. *Psychosom Med.* 2011;73(7):557–62. doi: 10.1097/PSY.0b013e-318227ac75
66. Смулевич АБ, Сыркин АЛ, Сыркина ЕА, Волель БА, Ардзинба ИБ, Лысова ТА, Малютина АА, Копылов ФЮ. Психосоматические синдромы у больных хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на ее течение. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(5):395–401. doi: 10.17116/kardio201912051395
Smulevich AB, Syrkin AL, Syrkina YeA, Volel' BA, Ardzinba IB, Lysova TA, Malyutina AA, Kopylov FYU. Psikhosomaticeskiye sindromy u bol'nykh khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa i ikh vliyanie na yeye techeniye. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2019;12(5):395–401. (In Russ.). doi: 10.17116/kardio201912051395
67. Смулевич АБ. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2012.
Smulevich AB. Rasstroystva lichnosti. Trayektoriya v prostranstve psikhicheskoy i somaticheskoy patologii. M.: Medical Information Agency, 2012. (In Russ.).

Сведения об авторах

Анастасия Вячеславовна Фомичева, аспирант, кафедра психиатрии и психосоматики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3624-0981>

nastassja.fomicheva@gmail.com

Денис Анатольевич Андреев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>

andreev_d_a@staff.sechenov.ru

Беатриса Альбертовна Волель, доктор медицинских наук, профессор, директор, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

volel_b_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors

Anastasiia V. Fomicheva, Postgraduate Student, Department of Psychiatry and Psychosomatics, Institute of Clinical Medicine in the name of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3624-0981>

nastassja.fomicheva@gmail.com

Denis A. Andreev, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>

andreev_d_a@staff.sechenov.ru

Beatrice A. Volel, Dr. of Sci. (Med.), Director, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

volel_b_a@staff.sechenov.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 31.05.2021

Received 31.05.2021

Дата рецензии 11.08.2021

Revised 11.08.2021

Дата принятия 14.09.2021

Accepted for publication 14.09.2021

Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 3

Елена Ф. Васильева, Олег С. Брусов

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Федоровна Васильева, el_vasiliyeva@mail.ru

Резюме

Обоснование: в настоящее время определена важная роль моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в патогенезе психических заболеваний. В первой и второй частях нашего обзора проведен анализ клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитов/макрофагов, секретирующих провоспалительные рецепторы CD16, цитокины, хемокины и рецепторы к ним, в развитии системного иммунного воспаления в патогенезе соматических заболеваний и психических расстройств, в том числе шизофрении, биполярного аффективного расстройства (БАР) и депрессии. Показана связь высокого уровня провоспалительной активности моноцитов/макрофагов у больных с психическими расстройствами с соматической коморбидностью, в том числе с иммунными системными заболеваниями. Известно, что провоспалительные моноциты периферической крови в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) могут мигрировать в ЦНС и активировать резидентные клетки мозга — микроглию, вызывая ее активацию, что может приводить к развитию нейровоспаления и нейродегенеративных процессов в мозге и, как следствие, к когнитивным нарушениям. **Цель:** провести анализ результатов основных научных исследований, касающихся изучения роли клеточно-молекулярных механизмов взаимодействия моноцитов периферической крови с клетками микроглии и тромбоцитами в развитии нейровоспаления в патогенезе психических расстройств, в том числе при болезни Альцгеймера (БА). **Материал и методы:** по ключевым словам «психические расстройства, БА, провоспалительные моноциты, микроглия, нейровоспаление, цитокины, хемокины, молекулы клеточной адгезии, тромбоциты, микровезикулы» проведен поиск в базах данных PubMed, eLibrary, Science Direct и EMBASE статей отечественных и зарубежных авторов, опубликованных за последние 30 лет. **Заключение:** в представленном обзоре проанализированы результаты исследований, в которых показано, что моноциты/макрофаги и микроглия имеют аналогичные профили экспрессии генов при шизофрении, БАР, депрессии и БА и выполняют аналогичные функции: осуществляют фагоцитоз и опосредуют воспалительные реакции. Показано, что моноциты, рекрутированные в ЦНС, продуцируют провоспалительные цитокины: IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), хемокины, например MCP-1 (monocyte chemotactic protein), и стимулируют усиление их продукции клетками микроглии. Это способствует рекрутированию клеток микроглии к местам повреждения нейронов, а также усиливает процесс образования мозгового белка бета-амилоида ($A\beta$). Приведены результаты современных исследований, свидетельствующих, что в системных воспалительных реакциях участвуют также и тромбоциты. Они взаимодействуют с моноцитами и образуют с ними моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты (MTA), которые индуцируют активацию моноцитов с провоспалительным фенотипом. В последнее десятилетие установлено, что активированные тромбоциты и клетки иммунной системы, в том числе моноциты, отщепляют от своей мембранных микровезикулы (МВ). Показано, что МВ участвуют в качестве мессенджеров в транспорте биологически активных липидов, цитокинов, комплемента и других молекул, которые могут вызывать обострение системных воспалительных реакций. Представленный обзор позволяет расширить наши знания о клеточно-молекулярных аспектах взаимодействия моноцитов/макрофагов с клетками микроглии и тромбоцитами в развитии нейровоспаления и когнитивного снижения в патогенезе психических заболеваний и при БА, а также помогает в поиске специфических биомаркеров клинической тяжести психического расстройства у больных и перспектив их ответа на лечение.

Ключевые слова: психические расстройства, болезнь Альцгеймера, провоспалительные моноциты, микроглия, нейровоспаление, цитокины, тромбоциты, микровезикулы

Для цитирования: Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 3. *Психиатрия*. 2021;19(4):125–134. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-125-134>

Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 3

Elena F. Vasilyeva, Oleg S. Brusov

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena F. Vasilyeva, el_vasilyeva@mail.ru

REVIEW

UDC 616.89-02-063; 616-01/09

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-125-134>

Summary

Background: at present, the important role of the monocyte-macrophage link of immunity in the pathogenesis of mental diseases has been determined. In the first and second parts of our review, the cellular and molecular mechanisms of activation of monocytes/macrophages, which secreting proinflammatory CD16 receptors, cytokines, chemokines and receptors to them, in the development of systemic immune inflammation in the pathogenesis of somatic diseases and mental disorders, including schizophrenia, bipolar affective disorder (BAD) and depression were analyzed. The association of high levels of proinflammatory activity of monocytes/macrophages in patients with mental disorders with somatic comorbidity, including immune system diseases, is shown. It is known that proinflammatory monocytes of peripheral blood, as a result of violation of the integrity of the hematoencephalic barrier can migrate to the central nervous system and activate the resident brain cells — microglia, causing its activation. Activation of microglia can lead to the development of neuroinflammation and neurodegenerative processes in the brain and, as a result, to cognitive disorders. **The aim of review:** to analyze the results of the main scientific studies concerning the role of cellular and molecular mechanisms of peripheral blood monocytes interaction with microglial cells and platelets in the development of neuroinflammation in the pathogenesis of mental disorders, including Alzheimer's disease (AD). **Material and methods:** keywords "mental disorders, AD, proinflammatory monocytes, microglia, neuroinflammation, cytokines, chemokines, cell adhesion molecules, platelets, microvesicles" were used to search for articles of domestic and foreign authors published over the past 30 years in the databases PubMed, eLibrary, Science Direct and EMBASE. **Conclusion:** this review analyzes the results of studies which show that monocytes/macrophages and microglia have similar gene expression profiles in schizophrenia, BAD, depression, and AD and also perform similar functions: phagocytosis and inflammatory responses. Monocytes recruited to the central nervous system stimulate the increased production of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), chemokines, for example, MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) by microglial cells. This promotes the recruitment of microglial cells to the sites of neuronal damage, and also enhances the formation of the brain protein beta-amyloid (A β). The results of modern studies are presented, indicating that platelets are involved in systemic inflammatory reactions, where they interact with monocytes to form monocyte-platelet aggregates (MTA), which induce the activation of monocytes with a pro-inflammatory phenotype. In the last decade, it has been established that activated platelets and other cells of the immune system, including monocytes, detached microvesicles (MV) from the membrane. It has been shown that MV are involved as messengers in the transport of biologically active lipids, cytokines, complement, and other molecules that can cause exacerbation of systemic inflammatory reactions. The presented review allows us to expand our knowledge about the cellular and molecular aspects of the interaction of monocytes/macrophages with microglial cells and platelets in the development of neuroinflammation and cognitive decline in the pathogenesis of mental diseases and in AD, and also helps in the search for specific biomarkers of the clinical severity of mental disorder in patients and the prospects for their response to treatment.

Keywords: mental disorders, Alzheimer's disease, proinflammatory monocytes, microglia, neuroinflammation, cytokines, platelets, microvesicles

For citation: Vasilyeva E.F., Brusov O.S. Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 3. *Psychiatry (Moscow) (Psichatriya)*. 2021;19(4):125–134. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-125-134>

ВВЕДЕНИЕ

Первая часть обзора была посвящена анализу клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, с которой связывают повышение количества провоспалительных моноцитов с провоспалительным фенотипом CD14 $^+$ /CD16 $^+$, увеличение ими продукции провоспалительных медиаторов: цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , хемокинов MCP-1, секреции провоспалительных рецепторов, а также молекул клеточной адгезии. Все эти факторы участвуют в развитии хронического иммунного воспаления, способствующего развитию ряда системных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, атеросклеротическое поражение сосудов, диабет, рак,

онкология, когнитивные расстройства [1]. Во второй части обзора проанализированы данные литературы о роли активации провоспалительных моноцитов с фенотипом CD14 $^+$ /CD16 $^+$ в патогенезе шизофрении, биполярного аффективного расстройства (БАР) [2] и депрессии [3]. Анализ клеточно-молекулярных взаимодействий при активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета дал основание говорить о развитии системного иммунного воспаления в патогенезе рассмотренных психических расстройств [4], а также показал, что механизмы активации иммунных клеток являются общими для этих заболеваний [5]. Обнаружена связь высокого уровня провоспалительных цитокинов у больных с психическими расстройствами с соматической коморбидностью, в частности

с метаболическим синдромом, диабетом, атеросклерозом и другими системными заболеваниями [6].

В настоящем обзоре обсуждаются результаты современных исследований, свидетельствующих о рекрутинге провоспалительных моноцитов/макрофагов с помощью секрецируемых ими цитокинов и хемокина в мозг больных и их взаимодействии с резидентными макрофагами — микроглиальными клетками, что может приводить к их активации. Показано, что активированная микроглия, секрецирующая провоспалительные медиаторы, в свою очередь может вызывать дегенерацию нейронов, дестабилизировать мозг, приводить к нейровоспалению и таким образом способствовать когнитивному снижению и развитию психопатологических симптомов у больных шизофренией, депрессией, БАР, нейродегенеративными заболеваниями [7].

Результаты иммунологических исследований при моделировании БА в эксперименте выявили важную роль, которую нейровоспаление играет в патогенезе БА, а именно в процессе отложения мозгового амилоида А β [8]. В аналогичных исследованиях было показано, что у мышей с БА наблюдалась повышенная экспрессия белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) и образование повышенного уровня А β , которые коррелировали со значительным увеличением секреции провоспалительными моноцитами и микроглией цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- α [9, 10], на основании чего предполагается, что провоспалительные цитокины участвуют в патогенезе БА, модулируя метаболизм ААР.

В настоящее время появляется все больше сообщений, связывающих тромбоциты с системными воспалительными реакциями. Традиционно функция тромбоцитов до последнего времени рассматривалась в качестве их исключительной роли в гемостазе и тромбообразовании [11]. В обзоре рассмотрены молекулярные каскады взаимодействия моноцитов/макрофагов с тромбоцитами с образованием МТА (моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов), которые стимулируют провоспалительную функцию моноцитов и поддерживают воспаление. Все большее количество исследователей свидетельствует, что разрушение или активация клеток приводит к отщеплению от клеточной поверхности микровезикул (МВ), которые лежат в основе нейровоспалительных механизмов и могут вызвать обострение системных воспалительных процессов [11]. Показано, что МВ по происхождению могут быть тромбоцитарными (ТМВ), эпителиальными (ЭМВ) и моноцитарными (ММВ) [12].

Все это вместе свидетельствует о важной роли моноцитов и секрецируемых ими цитокинов и хемокинов в клеточно-молекулярных взаимодействиях с клетками микроглии и тромбоцитами в патогенезе психических и нейродегенеративных расстройств.

Моноциты/макрофаги и микроглия у больных с психическими расстройствами

Клетки микроглии являются резидентными иммунными клетками мозга, они составляют 10% всех

глиальных клеток, которые в свою очередь составляют 90% взрослого человеческого мозга. Подобно моноцитам и макрофагам, эти клетки происходят из миелоидных клеток-предшественников и, как полагают, мигрируют в ЦНС в раннем неонатальном периоде. Результаты многочисленных исследований, в которых изучалась функция моноцитов/макрофагов и клеток микроглии, показали, что оба типа клеток при активации выполняют аналогичные функции: осуществляют фагоцитоз, синтезируют аналогичные маркеры на клеточной поверхности, такие как CD14, CD16, хемокиновые рецепторы [13], провоспалительные цитокины. Микроглия может быть разделена на два подтипа: M1 и M2. Подтип M1 характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α [14, 15]. Напротив, подтип M2 характеризуется выработкой противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и нейротрофические факторы [14, 16]. Показано, что микроглия и моноциты/макрофаги имеют аналогичные профили экспрессии генов при шизофрении, БАР и депрессии [17].

Предполагается, что клетки микроглии важны для перекрестного взаимодействия между иммунной системой и, например, серотонинергической и глутаматергической нейромедиацией [18]. Повреждение ЦНС обычно вызывает рекрутинг в мозг циркулирующих иммунных клеток, в том числе моноцитов, что приводит к врожденному иммунному ответу, в котором принимают участие микроглия, моноциты/макрофаги и дендритные клетки. В экспериментах на мышах показано, что восстановление животных после травмы спинного мозга в большей степени зависело от инфильтрации мозга макрофагами, чем от резидентной микроглии [19].

Существует несколько известных механизмов и путей, с помощью которых провоспалительные моноциты/макрофаги могут проникать через ГЭБ. Одним из них является изменение проницаемости ГЭБ, которое может происходить в ответ на повреждение, воспаление мозга или в ответ на системное воспаление [20, 21] и может инициироваться и регулироваться несколькими провоспалительными медиаторами (окислительными медиаторами, молекулами адгезии, цитокинами, хемокинами). Имеющиеся данные показывают, что хемокины, секрецируемые провоспалительными лейкоцитами, в том числе моноцитами, не только направляют их в область повреждения, но также оказывают прямое и косвенное воздействие на ГЭБ, приводя к его нарушению и облегчая тем самым поступление лейкоцитов в мозг [20]. Усиление воспалительной реакции и окислительного стресса может привести к воспалению, которое в свою очередь может активировать микроглию в головном мозге.

Действительно, J. Jakobsson и соавт. [7], изучая ликвор пациентов с БАР, обнаружили более высокие по сравнению с контролем уровни провоспалительного хемокина MCP-1/CCL2 и цитокина YKL-40, повышенную экспрессию которого связывают с разрушением внеклеточного матрикса и ремоделированием тканей,

что может приводить к нейрональной дисфункции. При этом авторы показали, что уровень секреции медиаторов не зависел от пола, возраста больных и от периферического воспаления. В экспериментальных исследованиях показано, что экспрессия MCP-1/CCL2 увеличивается в ответ на действие провоспалительных цитокинов в различных типах клеток мозга, включая микроглию, астроциты и нейроны, и в свою очередь участвует в рекрутировании микроглии к местам повреждения или воспаления [22, 23].

При моделировании у мышей сильного психосоциального стресса, который у человека связан с иммунной дисфункцией и развитием психопатологических расстройств, таких как тревога и депрессия, была выявлена миграция в мозг мышей активированных макрофагов, которые экспрессировали на своей поверхности молекулы адгезии CD11b, обеспечивающие адгезию моноцитов/макрофагов к их мишениям [24]. Кроме того, в этих же исследованиях в микроглии мышей выявлялось повышенное содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , а также хемокина MCP-1/CCL2 по сравнению с микроглией контрольных мышей. Вместе с тем у мышей с дефицитом рецептора IL-1 отсутствовало тревожное поведение и повышенная реактивность микроглии, что может свидетельствовать об участии рецептора IL-1 в этих функциях.

Существует представление, что активированная микроглия, которая демонстрирует увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, может быть частью системной активации моноцитарно-макрофагальной системы в целом [25]. Это в свою очередь способствует развитию нейровоспаления, которое может приводить к патологии головного мозга у больных шизофренией, БАР и депрессией [4], а также может оказывать влияние на ответ больных на лечение [15]. С точки зрения некоторых авторов, необходимо выявлять надежные маркеры активации микроглии, которые можно было бы использовать в методах визуализации *in vivo* или измерения в крови с целью изучения соответствия активации микроглии клинической тяжести психического расстройства у больных и их ответа на лечение [26].

Моноциты/макрофаги, микроглия и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) в настоящее время признана наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием и характеризуется начальной кратковременной утратой памяти, за которой следует последующий серьезный дефицит, связанный с гибелью нейронов [27]. БА была впервые выявлена в 1906 г. Алоизом Альцгеймером, который описал у пациентки потерю памяти и спутанность сознания, а также другие психопатологические симптомы. БА морфологически характеризуется накоплением А β , патологией тау-белка и широко распространенной дегенерацией нейронов, поражающих в основном гиппокамп и кору головного мозга, что приводит к диффузной атрофии мозга [28], прогрессирующей гибели синапсов и в конечном счете к когнитивному снижению [29]. А β представляет

собой группу эндогенных пептидов, обычно состоящих из 36–43 аминокислот. Он происходит из более крупного трансмембранного белка, белка-предшественника амилоида (APP). Долгое время считалось, что накопление и отложение неправильно свернутого А β и нейрофибрillaryных клубков в мозге являются единственными основными признаками БА. Однако уже в начале XXI в. появились сообщения, в которых утверждалось, что третьим признаком этого заболевания является нейровоспаление [30]. До последнего времени пути выработки А β и нейровоспаление традиционно рассматривались как независимые процессы. Недавние исследования показывают, что эти процессы могут взаимодействовать, способствуя развитию патологии, связанной с БА [27, 29, 31].

Результаты многочисленных иммунологических исследований с моделированием БА в эксперименте на трансгенных животных показали, что нейровоспаление играет важную роль в патогенезе БА, а именно: в процессе отложения мозгового амилоида [8]. В аналогичных исследованиях было обнаружено значительное увеличение секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 или TNF- α : их уровень коррелировал с повышением уровня А β в мозге мышей [9]. Другими авторами было показано, что воспалительные цитокины могут усиливать экспрессию APP и образование А β [30, 32]. Это свидетельствует о том, что нейровоспаление, опосредованное провоспалительными клетками, в том числе моноцитами/макрофагами и микроглией, при БА играет существенную роль в повышении уровня экспрессии APP [33], следствием чего становится увеличение продукции А β . Подтверждением этого послужили результаты других исследований, показавших, что цитокины увеличивают продукцию А β , частично за счет повышенная экспрессия белка APP [10, 34]. Так как процесс образования бляшек А β и олигомеров приводит к нейродегенерации, считается, что патологическое накопление А β является ключевым фактором нейровоспалительного ответа [35].

В настоящее время установлено, что клетки естественного иммунитета, в том числе моноциты/макрофаги и микроглия, активируются и вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и TNF- α , в ответ на ряд различных патологических состояний в ЦНС, вызванных повреждением, ишемией и инфекцией. Подтверждением повышения провоспалительной активности моноцитов при БА могут служить результаты наших последних исследований, показавших существенное повышение относительного количества «неклассических» моноцитов с провоспалительным фенотипом CD14 $^{+}$ /CD16 $^{+}$ у больных БА по сравнению со здоровыми лицами, тогда как относительное количество «классических моноцитов», характеризующихся отсутствием фенотипического маркера провоспалительной активности CD16 (моноциты CD14 $^{+}$ /CD16 $^{-}$), напротив, было существенно снижено по сравнению с группой контроля [36]. Хотя высвобождение провоспалительных цитокинов активированными моноцитами/

макрофагами и клетками микроглии обычно направлено на предотвращение дальнейшего повреждения ткани ЦНС, они также могут быть токсичными для нейронов и других глиальных клеток, что может вызывать нейродегенерацию и дальнейшее прогрессирование БА [37]. Все больше данных указывает на то, что хроническая активация микроглии также может способствовать развитию и прогрессированию нейродегенеративных расстройств. Действительно, F. Alasmari и соавт. [10] сообщают, что секреция провоспалительных цитокинов клетками микроглии снижает клиренс А β и положительно коррелирует с прогрессированием БА. На основании этих результатов авторы предполагают, что провоспалительные цитокины участвуют в патогенезе БА и что активированная микроглия является ключевым признаком заболевания. Дефицит клиренса А β головного мозга вовлечен в патогенез распространенных поздних форм БА, при этом считается, что накопление в мозге неправильно свернутого А β является результатом дисбаланса между его производством и удалением [35] что может вызвать нейровоспаление и в конечном счете когнитивное снижение.

Клиренс церебрального А β — это сложный процесс, опосредованный различными системами и типами клеток, включая сосудистый транспорт через ГЭБ, лимфатический дренаж, поглощение и деградацию с помощью резидентной микроглии, а также инфильтрацию клеток врожденного иммунитета, к которым относятся и моноциты/макрофаги. Недавние исследования выявили новую, неожиданную роль периферических моноцитов и макрофагов в ограничении образования мозговых фибрill А β и, возможно, растворимых олигомеров. На мышиных моделях БА было продемонстрировано, что истощение периваскулярных макрофагов или ингибирование их миграции в мозг существенно увеличивало уровни А β в сосудистой сети [38], а также в коре головного мозга и гиппокампе [39], что усугубляло амилоидное поражение, в то время как обогащение крови моноцитами и увеличение их миграции в места образования бляшек значительно уменьшало количество А β [38, 40]. При этом сообщается, что клиренс А β не был опосредован микроглией или астроцитами. Действительно, в другом исследовании было показано, что введение девятимесячным трансгенным мышам с экспериментальной БА моноцитов, экспрессирующих энзим ACE (angiotensin-converting enzyme — ангиотензинпревращающий фермент), наиболее хорошо известный по превращению ангиотензина I в ангиотензин II и по его роли в регуляции гемодинамической стабильности и солевого баланса, полностью предотвращало дальнейшее отложение А β [41].

Поскольку известно, что периферические моноциты пересекают ГЭБ и попадают в места скопления А β , предполагается, что они могут функционировать в качестве системы доставки терапевтических агентов. К таким агентам относят, например, энзим ACE, который является цинкзависимой пептидазой, экспрессируется эндотелием, корковыми нейронами головного мозга,

а также моноцитами/макрофагами. У трансгенных мышей с БА сверхэкспрессия ACE микроглией и моноцитами/макрофагами приводит к резкому снижению в мозге уровня А β и уменьшению когнитивного снижения [41]. Таким образом, на мышиных моделях доказана эффективность использования целенаправленной сверхэкспрессии моноцитами/макрофагами ACE для предупреждения прогрессирования БА, что демонстрирует большой терапевтический потенциал применения этого метода лечения [41]. Показано также, что клеточная экспрессия ACE способствует деградации естественно секретируемых А β 40 и А β 42, что приводит к значительному клиренсу обоих видов, а также, что важно, расщепляет А β 42 в менее токсичную аллоформу А β 40 [42, 43]. В исследованиях *in vivo* K. Zou и соавт. [43] обнаружили, что при хроническом ингибировании секреции ACE усиливается преимущественное отложение А β 1–42. Хотя молекулярные механизмы влияния секреции моноцитами/макрофагами ACE на синтез А β к настоящему времени полностью не изучены, авторы предполагают, что высокий уровень А β 1–42 или высокое соотношение А β 42/А β 40 имеет решающее значение в патогенезе БА. Подтверждением этого служат результаты последних исследований, на основании которых можно предполагать, что уровни А β 1–40 и А β 1–42 в плазме крови могут быть потенциальными биомаркерами для выявления и прогнозирования БА [44].

ACE и другие ферменты, экспрессируемые врожденными иммунными клетками, являются А β -деградирующими ферментами и определяют важнейший путь, с помощью которого эти клетки могут удалять патогенный А β . Учитывая предполагаемую функцию моноцитов в этиологии БА и легкость доступа к периферической крови, модуляция фенотипа и функции моноцитов представляет собой перспективную терапевтическую цель. Хотя результаты последних исследований на мышиных моделях еще не применяются в клинической практике, они подчеркивают потенциальную пользу усиления рекрутования моноцитов в мозг при БА [29].

Моноциты, тромбоциты, микровезикулы у больных с психическими расстройствами

В многочисленных исследованиях было установлено, что пациенты с психическими расстройствами имеют более высокие показатели соматической заболеваемости и смертности по сравнению с населением в целом [11, 45]. У пациентов с сопутствующими расстройствами, как правило, худший прогноз с менее благоприятным ответом на лечение, чем у пациентов без сопутствующей патологии [22].

Одну из причин увеличения сердечно-сосудистых событий у больных шизофренией некоторые авторы объясняют повышенной активностью тромбоцитов, которые участвуют в процессах нарушения гемостаза и атерогенеза при психических расстройствах [46]. Например, показано, что более высокая склонность к ишемической болезни сердца у людей с депрессивными

симптомами связана с гиперкоагулянтным профилем тромбоцитов, который выражается более высокими уровнями факторов свертывания VII и X [47]. У пациентов с рецидивирующими депрессивными расстройствами может быть значительно повышена прокоагулянтная активность, ассоциированная с тромбоцитарным тканевым фактором (ТФ), а у больных с ранним диагнозом депрессии выявляется повышенное образование фибрина [48]. Рядом авторов показано, что депрессивные расстройства у больных часто связаны с диабетом, дислипидемией, ишемической болезнью сердца и с инсультом [49].

В современных исследованиях традиционную функцию тромбоцитов, которая заключается в их главной роли в гемостазе и тромбообразовании, все больше связывают с системными воспалительными реакциями [11, 50]. Было показано, что при повреждении сосудистого эндотелия активированные тромбоциты с помощью продуктов деградации фибринова и коллагена, а также секрецируемых ими хемокинов могут взаимодействовать с моноцитами, образуя моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты (МТА) [50, 51], и рекрутировать их в места повреждения сосудов [11, 52]. МТА, взаимодействуя с клетками эндотелия, в свою очередь стимулируют активацию моноцитов с провоспалительным фенотипом [53] и секрецию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также экспрессию молекул адгезии [54, 55], что индуцирует начало атеросклеротического поражения сосудов, облегчая инфильтрацию моноцитов в субинтимальное пространство сосудистой стенки [54] и помогает поддерживать и модулировать воспаление [55]. Рядом авторов показано, что процесс образования МТА связывает иммунное воспаление и тромбообразование [56] и может играть важную роль на ранних стадиях патогенеза атеросклероза [54]. В связи с этим в терапии психических расстройств имеют большое значение исследования, в которых назначение пациентам с сердечно-сосудистой патологией антитромбоцитарного препарата аспирина способствовало уменьшению воспалительного процесса, что сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, экспрессии провоспалительными моноцитами рецепторов воспаления CD16, значительным снижением общего содержания клеточного холестерина и одновременно повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10 [57].

Установлено, что активированные тромбоциты высвобождают (отщепляют от мембраны) микровезикулы (МВ), которые на поверхности тромбоцитов катализируют каскад коагуляции и с помощью провоспалительного цитокина IL-1 могут вызывать обострение системных воспалительных процессов [11].

Недавно было показано, что МВ экспрессируют тканевой фактор (ТФ), а его уровень повышен у больных с нарушением когнитивных функций [63]. Считается, что МВ являются одной из причин развития гиперкоагуляции при многих патологических состояниях.

Механизм участия МВ в процессах свертывания крови был изучен в исследовании, в котором для тестирования использовали современный высоконформативный интегральный тест тромбодинамики [12]. Применение этого теста позволило авторам измерить непосредственное участие МВ, происходящих из разных клеток крови, в двух фазах свертывания крови. А именно, выявлено и изучено участие МВ в активации коагуляции путем влияния на появление центров коагуляции в плазме (так называемые спонтанные сгустки — СС) и скорость роста сгустка с поверхности, на которой был иммобилизован ТФ. Авторы показали, что МВ разного происхождения демонстрировали качественно разные характеристики, связанные с активацией и распространением коагуляции. Например, моноцитарные МВ были наиболее активными в индуцировании формирования центров свертывания крови через ТФ-путь. Необходимая для этого концентрация ММВ была примерно в 100 раз меньше, чем для ТМВ и ЭрМВ, которые активировали плазму по контактному пути. В связи с этим можно предположить, что ММВ могут служить в клинических условиях перспективными специфическими биомаркерами тяжести ишемии и успешного выхода больных из инсульта [63].

В наших недавних исследованиях с использованием теста тромбодинамики впервые было показано наличие у больных с разными видами психических расстройств гиперкоагуляции, вызванной активированными ТМВ и проявляющейся в виде роста в плазме СС. Среднее время, в течение которого формировались СС, было значительно меньше 30 мин, что указывало на быстрое спонтанное образование сгустков [64, 65]. Эти результаты свидетельствовали о наличии связи между воспалением и гемостазом у больных психическими расстройствами. Следует отметить также, что тест тромбодинамики позволяет выявить склонность к гиперкоагуляционным состояниям на ранней стадии заболевания, тогда как другие методы остаются пока недостаточно чувствительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре обсуждается роль клеточно-молекулярных механизмов взаимодействия провоспалительных моноцитов/макрофагов с фенотипом CD14 $^{+}$ /CD16 $^{+}$ с клетками микроглии и тромбоцитами в патогенезе психических расстройств у больных шизофренией, БАР, депрессией и БА. Показано, что активированные моноциты с помощью секрецируемых ими провоспалительных цитокинов и хемокинов IL-1, IL-6, TNF- α и MCP-1 рекрутируются в ЦНС, где они стимулируют усиленную продукцию этих медиаторов резидентными клетками мозга — микроглией, что способствует активации микроглии и ее миграции к местам повреждения нейронов. Хронически активированная микроглия вызывает нейровоспаление и дегенерацию нейронов, что ведет к когнитивному снижению и развитию психических симптомов у больных. Показано также, что

повышенная секреция провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- α активированными моноцитами и клетками микроглии влияет на развитие нейровоспаления в ЦНС, которое играет важную роль в патогенезе БА, а именно увеличивает экспрессию белка APP и образование повышенного уровня А β , что ведет к образованию бляшек А β и может вызывать развитие нейродегенеративных процессов и способствовать дальнейшему прогрессированию БА. Приведены результаты современных экспериментальных исследований, показавших, что экспрессия микроглии и моноцитами А β -деградирующего фермента ACE приводит к резкому снижению в мозге мышей уровня А β и, как следствие, к уменьшению у них когнитивных расстройств. Эти данные предполагают возможность эффективного использования периферических моноцитов, способных пересекать ГЭБ и попадать в места скопления А β , в качестве системы доставки терапевтических агентов. Поскольку хроническое нейровоспаление наблюдается на относительно ранних стадиях нейродегенеративного заболевания, использование механизмов, которые управляют этим процессом, может быть полезно для диагностических и терапевтических целей. В обзоре представлены и проанализированы современные данные, свидетельствующие о том, что в системных воспалительных реакциях участвуют также и тромбоциты, которые, помимо своей важной роли в гемостазе и тромбообразовании, взаимодействуют с моноцитами с образованием моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов (МТА). Считается, что МТА связывают иммунное воспаление и тромбообразование и играют важную роль на ранних стадиях патогенеза атеросклероза, взаимодействуя с клетками эндотелия и индуцируя активацию моноцитов с провоспалительным фенотипом, секрецию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также экспрессию молекул адгезии. Все это вызывает инфильтрацию моноцитов в субэнтимальный слой сосудистой стенки и способствует началу атеросклеротического повреждения сосудов. Проанализированы также данные литературы, появившиеся в последнее десятилетие благодаря развитию новых исследовательских технологий, которые показали, что активированные клетки крови — тромбоциты, эндотелиальные клетки и лейкоциты, в том числе и моноциты, — отщепляют от мембранные микрочастицы или микровезикулы. Как было показано, тромбоцитарные МВ образуют комплексы с циркулирующими моноцитами и нейтрофилами и могут вызывать обострение системных иммунных заболеваний с помощью провоспалительного цитокина IL-1. Эти данные представляют значительный практический интерес в плане лечения антикоагулянтными препаратами больных с психическими расстройствами, имеющими в анамнезе сопутствующие системные заболевания, такие как атеросклероз, диабет и др., так как известно, что эти пациенты имеют более высокие показатели смертности и худший прогноз терапевтического ответа по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- 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.
- 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
- Eyre HA, Air T, Pradhan A, Johnston J, Lavretsky, Stuart MJ, Baune BT. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;68:1–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.006
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Schroeder J, Katsafanas E, Schweinfurth L, Savage C, Khushalani S, Yolken R. Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):134–141. doi: 10.1093/schbul/sbv108
- Goldsmith DR. 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.
- 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.
- Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, Olsson B, Zetterberg H, 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
- Guo JT, Yu J, Grass D, de Beer FC, Kindy MS. Inflammation-dependent cerebral deposition of serum amyloid a protein in a mouse model of amyloidosis. *J Neurosci.* 2002;22:5900–5909. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-14-05900.2002
- Patel NS, Paris D, Mathura V, Quadros AN, Crawford FC, Mullan MJ. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2005;2(1):article 9. doi: 10.1186/1742-2094-2-9
- Alasmari F, Alshammari MA, Alasmari AF, Alanazi WA, Alhazzani K. Neuroinflammatory cytokines induce amyloid beta neurotoxicity through modulating amyloid precursor protein levels/metabolism. *Biomed Res Int.* 2018;78:3087475. doi: org/10.1155/2018/3087475
- Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses. *Thromb*

- Res.* 2011;127(5):391–394. doi: 10.1016/j.thrombres.2010.10.013 Epub 2010 Nov 11.
12. Lipets EN, Antonova OA, Shustov ON, Losenkova KV, Mazurov AV, Ataullakhanov FI. Use of Thrombodynamics for revealing the participation of platelet, erythrocyte, endothelial, and monocyte microparticles in coagulation activation and propagation. *PLOS ONE*. 2020;15(5):e0227932. doi: org/10.1371/journal.pone.0227932
 13. Prinz M, Tay Tuan Leng, Wolf Y, Young S. Microglia: unique and common features with other tissue macrophages. *Acta Neuropathol.* 2014;128(3):319–331. doi: 10.1007/s00401-014-1267-1 Epub 2014 Mar 21
 14. Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013;39(1):3–18. doi: 10.1111/nan.12011
 15. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, 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
 16. Hu X, Leak RK, Shi Y, Suenaga J, Gao Y, Zheng P, Chen J. Microglial and macrophage polarization new prospects for brain repair. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11:56–64. doi: 10.1038/nrneurol.2014.207
 17. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduin J, Klein HC, Steiner J, Connor TJ, Harkin A, Versnel MA, Drexhage HA. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2012;92:959–975. doi: 10.1189/jlb.0212100
 18. Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, Walter M, Gos T, Bernstein HG, Myint AM. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *World J. Biol. Psychiatry*. 2011;13(7):482–492. doi: 10.3109/15622975.2011.583941 Epub 2011 Jun 28.
 19. Shechter R, London A, Varol C, Raposo C, Cusimano M, Yovel G, Rolls A, Mack M, Pluchino S, Martino G, Jung S, Schwartz M. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS Med.* 2009;6:e1000113. doi: 10.1371/journal.pmed.1000113
 20. Stamatovic SM, Dimitrijevic OB, Keep RF, Andjelkovic AV. Inflammation and brain edema: new insights into the role of chemokines and their receptors. *Acta Neurochir Suppl.* 2006;96:444–450. doi: 10.1007/3-211-30714-1_91.
 21. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:119. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528
 22. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry Ch, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012;141(1):1–10. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.049
 23. 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
 24. Wohleb ES, Hanke ML, Corona AW, Powell ND, Stiner LM, Bailey MT, Nelson RJ, Godbout JP, Sheridan JF. β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J. Neurosci.* 2011;31:6277–6288. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0450-11.2011
 25. 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
 26. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258–270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9 Epub 2015 Feb 25.
 27. Webers A, Heneka MT, Gleason PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunol. Cell Biol.* 2020;98(1):28–41. doi: 10.1111/imcb.12301 Epub 2019 Nov 20.
 28. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* 2001;81(2):741–766. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.741
 29. Zuroff L, Daley D, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Clearance of cerebral A β in Alzheimer's disease: reassessing the role of microglia and monocytes. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(12):2167–2201. doi: 10.1007/s0018-017-2463-7 Epub 2017 Feb 14.
 30. Lee JW, Lee YK, Yuk DY, Choi DY, Ban SB, Oh KW, Hong JT. Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *J Neuroinflammation*. 2008;5:37. Published online 2008 Aug 29. doi: 10.1186/1742-2094-5-37
 31. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:463–477. doi: 10.1038/nri3705
 32. Sastre M, Walter J, Gentleman SM. Interactions between APP secretases and inflammatory mediators. *J Neuroinflammation*. 2008;5:article 25. doi: 10.1186/1742-2094-5-25
 33. Kounnas MZ, Danks AM, Cheng S, Tyree C, Ackerman E, Zhang X, Ahn K, Nguyen P, Comer D, Mao L, Yu C, Pleynet D, Digregorio PJ, Velicelebi G, Stauderman KA, Comer WT, Mobley WC, Li YM, Sisodia SS, Tanzi RE, Wagner SL. Modulation of γ -Secretase Reduces β -Amyloid Deposition in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2010;67(5):769–780. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.018
 34. Asuni AA, Guridi M, Pankiewicz JE, Sanchez S, Sadowski MJ. Modulation of amyloid precursor protein expression reduces β -amyloid deposition in a mouse model. *Annals of Neurology*. 2014;75(5):684–699. doi: 10.1002/ana.24149

35. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353–356. doi: 10.1126/science.1072994
36. Секириня ТП, Сарманова ЗВ, Васильева ЕФ, Михайлова НМ, Пономарева ЕВ, Брусов ОС, Клюшник ТП. Иммунофенотипическая характеристика моноцитов периферической крови пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения. *Психиатрия*. 2018;4(80):53–59. doi: 10.30629/2618-6667-2018-80-53-59
Sekirina TP, Sarmanova ZV, Vasiliyeva EF, Mikhaylova NM, Ponomareva EV, Brusov OS, Klyushnik TP. Immunophenotypic characteristics of peripheral blood monocytes in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment syndrome. *Psichiatriya (Moscow) (Psichiatriya)*. 2018;(80):53–59. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2018-80-53-59
37. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Research Bulletin*. 2012;87(1):10–20. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004
38. Hawkes CA, McLaurin J. Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of beta-amyloid in cerebral amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(4):1261–1266. doi: 10.1073/pnas.0805453106
39. Michaud JP, Bellavance MA, Prefontaine P, Rivest S. Real-time in vivo imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta. *Cell Rep*. 2013;5(3):646–653. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.010
40. Lebson L, Nash K, Kamath S, Herber D, Carty N, Lee DC, Li Q, Szekeres K, Jinwal U, Koren J, Dickey CA, Gottschall PE, Morgan D, Gordon MN. Trafficking CD11b-positive blood cells deliver therapeutic genes to the brain of amyloid-depositing transgenic mice. *J Neurosci*. 2010;30(29):9651–9658. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0329-10.2010
41. Bernstein KE, Koronyo Y, Salumbides BC, Sheyn J, Pelissier L, Lopes DH, Shah KH, Bernstein EA, Fuchs DT, Yu JJ, Pham M, Black KL, Shen XZ, Fuchs S, Koronyo-Hamaoui M. Angiotensin-converting enzyme overexpression in myelomonocytes prevents Alzheimer's-like cognitive decline. *J Clin Invest*. 2014;124(3):1000–1012. doi: 10.1172/JCI6654
42. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem*. 2005;280(45):37644–37650. doi: 10.1074/jbc.M508460200
43. Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, Gong JS, Yu W, Yamamoto T, Kosaka K, Yanagisawa K, Michikawa M. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1–42 (Abeta(1–42)) to Abeta(1–40), and its inhibition enhances brain Abeta deposition. *J Neurosci*. 2007;27(32):8628–8635. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1549-07.2007
44. Manafkh R, Haik MB, Lahdo R, Al Quobaili F. Plasma amyloid β levels in Alzheimer's disease and cognitively normal controls in Syrian population. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:19. doi: 10.47176/mjiri.35.19 eCollection 2021
45. Ascoli BM, Parisi MM, Bristot G, Antqueviezc B, Géa LP, Colombo R, Kapczinski F, Guma FTCR, 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. doi: 10.1186/s40345-019-0148-x
46. Wachowicz B. Blood platelet as a peripheral cell in oxidative stress in psychiatric disorders In: Dieterich-Muszalska A, Chauhan V, Grignon S, Editors. *Studies on psychiatric disorders, oxidative stress in applied basic research and clinical practice*. New York: Springer, 2015:327–354.
47. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease. *Am Heart J*. 2000;140:57–62. doi: 10.1067/mhj.2000.109978
48. Hoirisch-Clapauch SH, Nardi AE, Gris JC, Brenner B. Coagulation and mental disorders. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0036. eCollection 2014 Oct. doi: 10.5041/RMMJ.10170
49. Wiltink J, Till Y, Ojeda FM, Wild PS, Münz T, Blanckenberg 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.
50. Kannan M, Ahmad F, Saxena R. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings. *Blood Rev*. 2019;37:100583. Epub 2019 May 22. PMID: 31133440. doi: 10.1016/j.blre.2019.05.007
51. Linden MD. Platelet Flow Cytometry. *Methods Mol Biol*. 2013;992:241–262. doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_18
52. Ellis M, Al-Ramadi B, Hedström U, Frampton C, Alizadeh H, Kristensen J. Significance of the CC chemokine RANTES in patients with haematological malignancy: Results from a prospective observational study. *Br J Haematol*. 2005;128:482–489. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05350.x PMID: 15686455
53. Haynes A, Linden MD, Robey E, Naylor LH, Cox KL, Lautenschlager NT, Green DJ. Relationship between monocyte-platelet aggregation and endothelial function in middle-aged and elderly adults. *Physiol Rep*. 2017;5(10):e13189. doi: 10.14814/phy2.13189
54. Hui H, Fuller K, Erber WN, Linden MD. Measurement of monocyte-platelet aggregates by imaging flow cytometry. *Cytometry Part A*. 2015;87(3):273–278. doi: 10.1002/cyto.a.22587
55. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759–1766. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x Epub 2009 Aug 19.
56. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox AKA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes.

- Circulation.* 2002;105(18):2166–2171. doi: 10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f
57. Belhassena I, Nouari W, Messaoud A, Nouar M, Brahim M, Lamara SC, Aribi M. Aspirin enhances regulatory functional activities of monocytes and downregulates CD16 and CD40 expression in myocardial infarction autoinflammatory disease. *Int Immunopharmacol.* 2020;83:106349. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106349
58. Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Microparticle size and its relation to composition, functional activity, and clinical significance. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(8):876–880. doi: 10.1055/s-0030-1267041 Epub 2010 Nov 3.
59. Williams MS, Rogers HL, Wang N-Y, Ziegelstein RC. Do platelet-derived microparticles play a role in depression, inflammation, and acute coronary syndrome? *Psychosomatics.* 2014;55(3):252–260. doi: 10.1016/j.psym.2013.09.004 Epub 2013 Dec 27.
60. Mobarrez FR, Johansson V, Hultman CM, Wallén H, Landén M, Wetterberg L. Microparticles and microscopic structures in three fractions of fresh cerebrospinal fluid in schizophrenia: case report of twins. *Schizophr Res.* 2013;143(1):192–197. doi: 10.1016/j.schres.2012.10.030 Epub 2012 Nov 20.
61. Hosseinzadeh S, Noroozian M, Mortaz E, Mousavizadeh K. Plasma microparticles in Alzheimer's disease: The role of vascular dysfunction. *Metab Brain Dis.* 2018;33(1):293–299. doi: 10.1007/s11011-017-0149-3 Epub 2017 Dec 5
62. He Z, Tang Y, Qin C. Increased circulating leukocyte-derived microparticles in ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res.* 2017;154:1925. doi: 10.1016/j.thromres.2017.03.025 Epub 2017 Apr 4.
63. Magalhães CA, Campos FM, Loures CMG, Fraga VG, de Souza LC, Guimarães HC, Cinta MTG, Bicalho MA, Carvalho MG, Sousa LP, Caramelli P, Gomes KB. Microparticles are related to cognitive and functional status from normal aging to dementia. *J Neuroimmunol.* 2019;336:577027. Epub 2019 Aug. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.577027
64. 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;118(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 psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(10):41–45. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811810153
65. Брусов ОС, Карпова НС, Фактор МИ, Сизов СВ, Олейчик ИВ. Снижение прокоагулянтной активности плазмы больных шизофренией при фармакотерапии: тромбодинамические параметры коагуляции до и после терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(10):51–55. doi: 10.17116/jnevro201911910151
- Brusov OS, Karpova NS, Faktor MI, Sizov SV, Oleichik IV. Reduction of plasma procoagulant activity in patients with schizophrenia during pharmacotherapy: thrombodynamic parameters of coagulation before and after treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(10):51–55. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911910151

Сведения об авторах

Елена Федоровна Васильева, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0218-833X>
 el_vasiliyeva@mail.ru

Олег Сергеевич Брусов, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
 oleg.brusow@yandex.ru

Information about the author

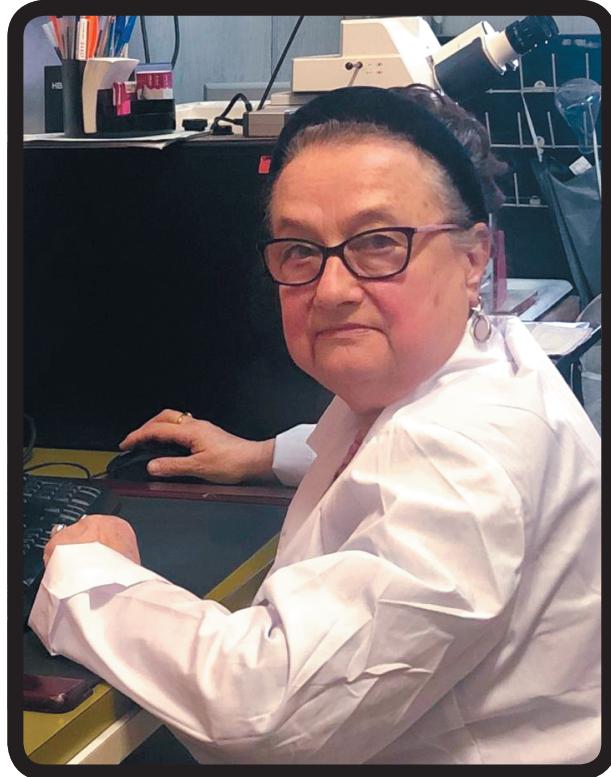
Elena F. Vasiliyeva, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0218-833X>
 el_vasiliyeva@mail.ru

Oleg S. Brusov, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>
 oleg.brusow@yandex.ru

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

Памяти профессора Светланы Григорьевны Ворсановой (21.03.1945 – 31.08.2021)

**In Memory of Professor Svetlana G. Vorsanova
(21.03.1945 – 31.08.2021)**



С прискорбием сообщаем, что после болезни ушла из жизни выдающийся генетик Светлана Григорьевна Ворсанова — блестящий и талантливый ученый, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник здравоохранения РФ, врач высшей категории, эксперт в Федеральном реестре экспертов научно-технической сферы РФ, лауреат всевозможных российских и международных премий. Светлана Григорьевна родилась в Москве в 1945 г. Прошла большой трудовой путь от медицинской сестры до профессора и заслуженного деятеля науки Российской Федерации. В 1969 г. окончила Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова по специальности «Генетика и селекция». После окончания университета работала в области медицинской генетики и генетики человека,

прошла профессиональную подготовку под руководством выдающихся отечественных генетиков чл.-корр. АМН СССР А.А. Прокофьевой-Бельговской и чл.-корр. АМН СССР А.Ф. Захарова. В 1975 г. защитила кандидатскую и в 1991 г. докторскую диссертации по специальности «Генетика». Работала в ОСП НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в должности заведующей лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний и в ФГБНУ Научный центр психического здоровья в должности главного научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юррова. Научный стаж — 56 лет.

Основными направлениями научной деятельности Светланы Григорьевны являлись фундаментальные исследования в области медицинской генетики, биологической психиатрии, педиатрии и генетики человека. В этих работах изучались генетические механизмы наследственных и врожденных заболеваний у детей с нарушениями психики, вариации генома в клетках головного мозга человека, а также разрабатывались новые высокоэффективные технологии геномной диагностики.

Светлана Григорьевна Ворсанова стала основоположником молекулярно-цитогенетической диагностики. Благодаря Светлане Григорьевне и при ее активном участии в начале 90-х гг. прошлого века впервые в мире и в России научно обоснованы, разработаны и внедрены в практику здравоохранения новые молекулярно-цитогенетические методы многоцветовой флуоресцентной гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* (FISH) для эффективной диагностики тяжелых социально значимых наследственных заболеваний, связанных с нарушением психики. В тоже время при активном участии Светланы Григорьевны и под руководством профессора Ю.Б. Юррова создана молекулярно-цитогенетическая школа, в рамках которой получена оригинальная отечественная коллекция хромосомоспецифичных ДНК-зондов на все хромосомы человека, которая не уступает зарубежным аналогам.

В результате научной деятельности и под руководством Светланы Григорьевны впервые в России успешно апробированы и внедрены в практику здравоохранения высокоэффективные инновационные молекулярные технологии на основе серийной сравнительной геномной гибридизации или молекулярного кариотипирования для диагностики геномной патологии при недифференцированных формах умственной отсталости и аутизма у детей. А в последние годы под ее руководством развивались биоинформационные технологии оценки патогенности геномных перестроек для определения молекулярных механизмов нарушения психики. Эти научные разработки объединились в приоритетное научное направление в биологии и медицине — молекулярную цитогеномику.

Фундаментальные работы Светланы Григорьевны имеют широкое признание, обеспечивая значительный технологический прорыв и лидерство в этой области биомедицины в России.

Результаты научной деятельности Светланы Григорьевны Ворсановой широко известны и признаны научной общественностью не только в нашей стране, но и за рубежом. Критерий Хирша, или h-index, дающий объективную оценку научной деятельности ученого и основанный на количестве публикаций и цитирований, равен по Web of Science — 28, Scopus — 31, по Google — 44 и по eLibrary (РИНЦ) — 35 (один из самых высоких в своей специальности в России). Светлана Григорьевна опубликовала более 1400 научных работ, 15 монографий и 41 главу в монографиях и учебных пособиях, ею получено девять патентов на изобретения в соавторстве с другими учеными, разработано шесть рационализаторских предложений, четыре методические рекомендации, пять информационных писем. Светлана Григорьевна являлась членом редколлегии научных журналов «Molecular Cytogenetics», «Journal of Pediatric Neurology», «World Journal of Clinical Pediatrics», «Научные результаты биомедицинских исследований», «Современные проблемы науки и образования».

За свой многолетний труд С.Г. Ворсанова получила золотую, серебряную медали и дипломы ВВЦ, три почетные грамоты Минздрава РФ, знак «Отличник здравоохранения», почетное звание заслуженный работник здравоохранения РФ и заслуженный деятель

науки РФ; национальную премию «За выдающиеся достижения в развитии отечественной науки» РАН, награждена премией РАМН им. В.М. Бехтерева «Нейрогеномика: этиология, патогенез и поиск новых биологических маркеров нервных и психических болезней»; премией А.А. Киселя за большой вклад в развитие отечественной педиатрии; специальной международной премией в области медицины Scopus Award Russia 2012 «За выдающийся вклад в науку в области медицины» (в виде диплома и статуэтки SciVal/Scopus Award Russia 2012) совместно с Российским фондом фундаментальных исследований; премией в конкурсе «Лучшие научно-исследовательские работы» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; почетное звание основатель научной школы «Медицинская и молекулярная цитогенетика»; награждена орденом «Labore et scientia — Трудом и знанием»; медалью имени А. Нобеля за вклад в развитие изобретательства; медалью имени В.Н. Вернадского «За успехи в развитии отечественной науки»; медалью имени Н.И. Вавилова за выдающиеся работы в области генетики, селекции и растениеводства; памятной медалью имени академика Ю.Е. Вельтищева за личный вклад в развитие научных направлений и многолетнюю добросовестную работу в НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; памятной медалью имени профессора Ю.Б. Юрова «За вклад в развитие медицинской геномики и цитогеномики»; медалью и почетной грамотой «За вклад в развитие и внедрение молекулярной медицины в РФ»; медалью имени Сократа как подтверждение общественного признания заслуг за научную работу на основании решения департамента Европейского научно-промышленного консорциума; Серебряным знаком за большой вклад в развитие генетики психических заболеваний детей и подростков.

Сложно понять случившееся и невозможно принять мысль об уходе из жизни этого замечательного человека. Смерть Светланы Григорьевны — огромная утрата для всех ее коллег и близких, невосполнимая потеря для отечественной и мировой медицинской науки. Выражаем искреннее и глубокое соболезнование семье, родственникам и коллегам в связи с тяжелой утратой. Память о Светлане Григорьевне навсегда сохранится в наших сердцах.

Информационное письмо

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Глубокоуважаемые коллеги!

6–7 октября 2022 года в г. Санкт-Петербурге состоится XI Всероссийская научно-практическая конференция

«БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕНЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ», посвященная 70-летию образования кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии

Место проведения конференции: 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 21, лечебно-диагностический центр, корпус 6, аудитория 21.

Начало регистрации участников: 6 октября в 9 часов 00 минут.

Начало работы конференции: в 10 часов 00 минут.

Организационный комитет

Зверев Д.П. — начальник кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, к.м.н., доцент, полковник медицинской службы.

Мясников А.А. — профессор кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, д.м.н., профессор.

Андрусенко А.Н. — старший преподаватель кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, к.м.н., подполковник медицинской службы.

Шитов А.Ю. — старший преподаватель кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, к.м.н., подполковник медицинской службы.

Основные направления работы конференции

1. Теоретические и прикладные вопросы использования методов баротерапии при лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных.
2. Состояние и перспективы развития гипербарической физиологии и водолазной медицины.
3. Актуальные вопросы физиологии труда лиц, работающих в субэкстремальных и экстремальных условиях деятельности.
4. Медицинское обеспечение аварийно-спасательных работ на море.

В работе конференции предполагается участие руководящего состава медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации, специалистов медицинских организаций Министерства обороны

и Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также других министерств и ведомств, представителей медицинских вузов и научно-исследовательских учреждений.

Документация по конференции будет представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для размещения на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования России в качестве образовательного мероприятия.

Участие в конференции предполагает выступление с докладом и/или направление статей для публикации. Предусмотрена возможность участия в конференции с видеодокладом (видеозапись доклада в формате *.mp4, *.avi).

Заявка на участие в конференции в виде «Регистрационной карты участника» должна быть направлена в оргкомитет **до 1 апреля 2022 года**.

Статьи в сборник научных трудов конференции принимаются **до 1 августа 2022 года**. Оргкомитет конференции оставляет за собой право не рассматривать материалы, присланные после 1 августа 2022 года, а также не соответствующие требованиям к оформлению и обсуждаемым вопросам конференции. По итогам работы конференции планируется публикация научных трудов в журнале «Морская медицина».

Контактные лица: Андрусенко Андрей Николаевич (тел. +7 (900) 647-08-65), Шитов Арсений Юрьевич (тел. +7 (911) 707-87-80).

Электронная почта: podplav@vmeda.org

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПСИХИАТРИЯ» В 2021 Г.

Рубрика/статья	№ стр.
Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия	
Биполярное аффективное расстройство: коморбидность с другими психическими нарушениями (Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Лебедева Е.В., Бохан Н.А.)	3
Взаимоотношения нейробиологических и иммунных показателей у больных эпилепсией: значение Алекситимии (Калинин В.В., Земляная А.А., Субботин К.Ю., Соколова Л.В., Федоренко Е.А.).....	2
Депрессии со смешанными чертами (по DSM-5): отличительные показатели мнимой когерентности ЭЭГ покоя (Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А., Мосолов С.Н.)	4
Диагностические, клинико-психопатологические, патопсихологические аспекты обследования детей с расстройствами аутистического спектра (Симашкова Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Иванов М.В., Никитина С.Г.)	1
Динамика показателей произвольной слухоречевой памяти детей и подростков с эндогенной психической патологией на фоне лечения (Хромов А.И., Зверева Н.В., Сергиенко А.А., Строгова С.Е.)	1
Иммунологические показатели воспаления при биполярном аффективном расстройстве в позднем возрасте (Андрюсова Л.В., Шипилова Е.С., Симонов А.Н., Отман И.Н., Ключник Т.П., Михайлова Н.М.).....	3
Ипохондрические убеждения и поведение пациентов с соматоформными расстройствами: связь с соматическими жалобами и субъективной оценкой благополучия (Белокрылов И.В., Семиков С.В., Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И.)	3
Клинико-динамические особенности алкогольной зависимости и аффективных расстройств с учетом хронологии формирования их коморбидности (Рощина О.В., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А.)	3
Клинико-динамические особенности и прогностическое значение некогнитивных психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения (Сердюк О.В., Сиденкова А.П., Хилюк Д.А.)	2
Клинико-психопатологические особенности юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра (Омельченко М.А.)	1
Клинико-терапевтические факторы, влияющие на социальную адаптацию больных шизофренией (Петрова Н.Н., Цыренова К.А.)	4
Клинико-эпидемиологическая характеристика стационарного контингента больных в рамках современной модели организации геронтопсихиатрической помощи (Ротштейн В.Г., Ряховский В.В., Штинов А.Е.)	1
Концентрация циркулирующей внеклеточной ДНК в плазме периферической крови больных с острыми психозами эндогенной и экзогенной этиологии (Жесткова Е.М., Ершова Е.С., Мартынов А.В., Захарова Н.В., Костюк Г.П., Вейко Н.Н., Костюк С.В.).....	3
Метаболический синдром в госпитальной популяции больных шизофренией в регионе Западной Сибири (Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Гончарова А.А., Хамина В.В., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А.)	4
Многофакторные регрессионные модели приверженности лечению больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и их родственников (Солохина Т.А., Ястребова В.В., Митихин В.Г., Алиева Л.М.)	1
Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели) (Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И.)	1
Нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств (Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А.)	2
Несущидальные самоповреждения при декомпенсации расстройства личности у пациентов юношеского возраста в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг. (Крылова Е.С., Кулешов А.А., Бебуришили А.А., Каледа В.Г.)	4

<i>Одновременное применение карbamазепина и лития в лечении амбулаторных пациентов с биполярным расстройством с быстрыми циклами без сопутствующей психической патологии: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование</i> (Алиев Н.А., Алиев З.Н.)	1	74
<i>Оксислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и шизофрении у детей</i> (Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Модестов А.А., Рожнова Т.М., Ижевская В.Л., Костюк С.В., Симашкова Н.В.)	4	15
<i>Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра</i> (Зозуля С.А., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Мигалина В.В., Каледа В.Г., Клюшник Т.П.)	2	29
<i>Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста</i> (Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокша И.С., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Корнилов В.В., Шипилова Е.С., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.)	4	34
<i>Психические расстройства, ассоциированные со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами (спайсами)</i> (Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Сальников А.А., Блонский К.А.)	2	6
<i>Психообразование, психиатрическое просвещение и психопрофилактика как составные части работы врача-психиатра амбулаторного консультативного приема</i> (Шаповалова Л.А., Шаповалов К.А.)	1	80
<i>Раннее выявление незаконного употребления наркотических средств и психотропных веществ среди обучающихся как способ предупреждения психических и поведенческих расстройств</i> (Абрамов А.Ю., Кошкина Е.А., Кича Д.И., Алексеенко А.О.)	3	41
<i>Реорганизация службы психического здоровья детей и подростков: предпосылки и ожидания</i> (Бебчук М.А., Ляпина Е.С., Гимранова Е.А., Богдан И.В., Гурылина М.В., Чистякова Д.П.)	2	77
<i>Связь самооценки социальной адаптации и суициdalного риска у больных шизофренией</i> (Герасимова В.И., Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Семке А.В.)	3	34
<i>Состояние активностиmonoаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания</i> (Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А.)	2	46
<i>Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии</i> (Селезнева Н.Д., Рошина И.Ф., Пономарева Е.В., Гавrilova С.И.)	4	42
<i>Электроэнцефалографические маркеры устойчивости депрессивных расстройств к фармакотерапии и определение возможного подхода к индивидуальному прогнозу эффективности терапии</i> (Галкин С.А., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А.)	2	39
<i>Юношеские хронические эндогенные депрессии при расстройствах аффективного и шизофренического спектра</i> (Мигалина В.В.)	1	54

Научные обзоры

<i>К выделению «родственных деперсонализации» феноменов: концепции «кобщего чувства» (сенестезии, коэнестезии) J. Reil и E. von Feuchtersleben</i> (Пятницкий Н.Ю.)	3	100
<i>Личности гипертимного круга: эволюция взглядов на концепцию и патокинез гипертермии</i> (Чуркина А.М., Субботская Н.В.)	1	102
<i>Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 3</i> (Васильева Е.Ф., Брусов О.С.)	4	125
<i>Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1</i> (Гавrilova С.И., Сафарова Т.П.)	2	87
<i>Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 2</i> (Гавrilova С.И., Сафарова Т.П.)	3	80
<i>Положение религии и духовности в психиатрии: семь рекомендаций</i> (Ферхаген П.Дж.)	4	90

Понимание «чувства» и «самосознания» на рубеже XIX–XX века и концепция деперсонализации M. Loewy (Пятницкий Н.Ю.)	2	104
Потенциальные биомаркеры посттравматического стрессового расстройства (Петрова Н.Н., Бутома Б.Г., Дорофеевская М.В.)	3	90
Проблема взаимосвязи депрессии и деменции в контексте влияния на показатели смертности (Сафонова Н.Ю., Семенова Н.В.)	4	100
Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности (Фомичева А.В., Андреев Д.А., Волель Б.А.)	4	109
Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях (Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Позднякова А.Н., Шилов Ю.Е., Брусов О.С.)	4	76
Телепсихиатрия и телепсихология: возможности и ограничения дистанционной работы (Солохина Т.А., Кузьминова М.В., Митихин В.Г.)	3	68
Эндогенные маниакально-парафrenные состояния (Сизов С.В., Олейчик И.В., Баранов П.А.)	1	90
Юбилеи		
Академик Анатолий Болеславович Смулевич	2	116
Наталья Александровна Мазаева	1	111
Солохина Татьяна Александровна	1	113
Некрологи		
Памяти Аркадия Липовича Шмиловича (23.05.1944 – 16.02.2021)	1	115
Памяти профессора Светланы Григорьевны Ворсановой	4	135
Информация		
Рецензия на книгу «Титаны психиатрии XX столетия» П.В. Морозова, Р.А. Беккера, Ю.В. Быкова (Романов Д.В.)	2	118
XVII Съезд психиатров России (совместно с международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации) «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург (Михайлова Н.М., Каледа В.Г., Ключник Т.П., Зверева Н.В., Рошина И.Ф., Солохина Т.А.)	3	113

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ПСИХИАТРИЯ»

Редакция журнала принимает на рассмотрение оригинальные статьи, обзоры научной литературы и данных метаанализа, рецензии на научные публикации.

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE), «Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.7.2021», положения которого вступили в силу с 1 октября 2021 г.

Порядок представления материала для публикации в редакцию журнала

Материал для публикации, сопроводительное письмо, анкета «Конфликт интересов», подписанные авторами, направляются в электронном виде на сайт журнала «Психиатрия» (<http://www.journalpsychiatry.com>) и на электронную почту L_Abramova@rambler.ru. В электронную редакцию представляется текст статьи в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf).

Материал для публикации в бумажной версии в одном экземпляре с подписями всех авторов, визой руководителя, сопроводительное письмо, анкета «Конфликт интересов» направляются в редакцию по адресу: г. Москва, Каширское шоссе, дом 34. ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», редакция журнала «Психиатрия».

1. Сопроводительное письмо на публикацию статьи, обзора (иного материала) содержит:

- обращение к главному редактору журнала профессору Т.П. Клюшник с предложением рассмотреть статью для публикации в журнале;
- перечень авторов и название статьи/обзора;
- утверждение о том, что материал не был ранее опубликован и не предлагается к публикации в других изданиях;
- сообщение о согласии всех авторов на публикацию и одобрение научных учреждений, в которых проведено исследование;
- подпись руководителя направляющего учреждения (или автора при обращении в редакцию по личной инициативе);
- могут быть указаны фамилии потенциальных рецензентов, нежелательных вследствие конфликта интересов.

Отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf) отправляют в электронную редакцию.

2. Правила оформления статьи (материала) для публикации:

- тип статьи (научная статья, обзорная статья и проч.);
- указать тематическую рубрику (код УДК);
- название должно быть краткое, но информативное, по возможности без аббревиатур;
- перечисление авторов. Если авторов не более четырех, то полностью приводятся их имена. Пример: *Петр Анатольевич Коротков, Алексей Борисович Трубянов, Екатерина Андреевна Загайнова*. Если авторов более четырех, допускается приводить имена, отчества в форме инициалов и фамилии авторов. Пример: *М.К. Гулимов, Ю.И. Аммур, А.С. Селезнев, Н.В. Давыдова, В.В. Зверев, О.А. Свитич*;
- аффилиация (полное — без сокращения — название учреждений по принадлежности авторов). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов;
- необходима аннотация на русском языке объемом 200–250 слов, структурированная на разделы (Исходные данные или Обоснование, Цель работы, Материал (Пациенты) и методы, Результаты и Выводы. В аннотации статьи разделы располагаются последовательно, единым блоком, без красных строк и абзацев;
- выделить Ключевые слова (от 3 до 10), разделенные между собой запятыми, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Точка в конце данного раздела не ставится;
- все метаданные статьи (название, авторы, аффилиация, аннотация и ключевые слова) должны быть представлены на русском и английском языке с точным написанием всех фамилий и имен. Для заголовков статей применять строчно-прописной стиль написания;
- англоязычная версия аннотации статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

3. Общий объем статьи не должен превышать 10–12 страниц машинописного текста, обзора — 22–25 стр. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

Используемая аббревиатура расшифровывается в начале статьи и приводится в дальнейшем без расшифровки. В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редакколегии по рекомендации рецензента.

4. Текст статьи должен иметь определенную структуру и включать «Введение» с обоснованием актуальности исследования и краткими сведениями о данных литературы по теме исследования, «Цель исследования», «Материал и методы (Пациенты и методы)», «Результаты и их обсуждение» и «Заключение» (выводы). Научные обзоры могут не содержать «Результаты».

5. Содержание статьи должно отвечать ходу научного процесса. Бывает оправданным введение подразделов и подзаголовков. Раздел «Материал и методы» обычно структурируют на подразделы. Как правило, это:

- план (дизайн) исследования;
- этическая экспертиза;
- критерии включения/не включения/исключения;
- условия проведения;
- продолжительность исследования;
- описание метода обследования или медицинского вмешательства;
- методы регистрации исходов;
- исходы исследования;
- анализ в подгруппах;
- статистический анализ.

При необходимости и в зависимости от типа исследования могут быть введены дополнительные подразделы.

Указываются виды оборудования и их производители, так же как названия химических и лекарственных средств, обязательно с указанием МНН, наряду с чем возможно обозначение торговой марки препарата. В случае проведения генетических и молекулярно-биологических исследований следует обязательно указывать название всех генов, аллелей, полиморфизмов, а также последовательности праймеров и способы экстракции ДНК (при выполнении ПЦР).

В подразделе «Статистический анализ» необходимо подробно описать использованные методы статистической обработки данных, по возможности представить результаты с соответствующими показателями измерения ошибки или неопределенности (например, доверительный интервал, ДИ), не полагаясь только на статистическую проверку гипотез (p), использовать только общепринятые статистические термины и аббревиатуры.

В разделе «Результаты» в тексте, таблицах и рисунках должны быть представлены в логической последовательности основные либо наиболее важные

полученные данные. Не следует дублировать все данные таблиц и рисунков в тексте. В качестве альтернативы чрезсчур объемным таблицам можно использовать графики (но не дублировать таблицы графиками!). Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ). Химические формулы, дозы визируются автором на полях. Данные лучше приводить в абсолютном и процентном (в скобках) выражении с указанием уровня статистической значимости p (до третьего знака после запятой), если таковой имеется.

Число иллюстраций не должно превышать 5.

Требование к фотографиям: размер 400 × 300 px (400 пикселей высота, 300 пикселей ширина), формат: jpg, jpeg, размер файла: 20–50 kb, разрешение: 72dpi.

Математические формулы следует представлять как редактируемый текст, а не в виде изображений.

Сноски не должны быть изобилующими, они должны иметь последовательную нумерацию по всему тексту.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. В подписях под таблицами и рисунками раскрываются все «легенды» и условные обозначения. При воспроизведении иллюстраций и таблиц из работ других авторов должно быть получено письменное разрешение последних. Названия рисунков и таблиц (с называнием отдельных граф) должны быть переведены на английский язык.

Разделы «Обсуждение» и «Заключение» для оригинальной статьи должны содержать обобщение полученных данных и обсуждение основного результата исследования, а также связь этих результатов с заявленной целью исследования наряду с признанием ограничения исследования.

Раздел «Конфликт интересов» (заполняется при наличии финансирования). После завершения текста статьи авторам необходимо указать источник(и) финансирования исследования, используя шаблон:

«Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении)...». Следует указать участие спонсоров в определении дизайна исследования, анализе данных и интерпретации полученных результатов, а также в решении опубликовать их в журнальной статье.

Отсутствие дополнительного финансирования также следует подтвердить заявлением об отсутствии финансовой поддержки исследования/конфликта интересов (см. представленную ниже форму).

Авторы представляют в редакцию заполненную анкету о конфликте интересов, в которой всеми авторами публикуемого материала дают ответы на поставленные вопросы.

Увердительный ответ предполагает предоставления конкретной информации.

Название рукописи (статьи) _____

Автор: _____

1. Получали ли Вы или Ваши родственники материальное вознаграждение, включая гонорары за выступления, консультации, подарки, оплату поездок и средств исследования, от организации, учреждения или компании, для которых данная публикация может представить финансовую заинтересованность?
Да/Нет

2. Работают ли Ваши близкие родственники в интересах организации, учреждения или компании, на которых финансово может отразиться Ваша публикация?
Да/Нет

3. Состоят ли Ваши близкие родственники в руководстве организации, учреждения или компании, на которых финансово может отразиться Ваша публикация? Да/Нет

4. Есть ли у Вас близкие родственники — держатели акций, имеющие инвестиции или иные финансовые интересы (за исключением паевых инвестиционных фондов) в организации, учреждении или компании, на которых финансово может отразиться Ваша публикация? Да/Нет

5. Могут ли результаты этой публикации прямо или косвенно повлиять на Ваше вознаграждение? Да/Нет

6. Имеются ли другие потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах, которые необходимо знать редакции? Да/Нет

Раздел «Информированное согласие». Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность, и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Раздел «**Соблюдение прав человека и животных**». Необходимо указывать, соответствовало ли проведение экспериментов на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального). При описании экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

В разделе «**Выражение признательности**» авторы имеют возможность выразить слова благодарности тем, чей вклад в исследование недостаточен для признания их соавторами, но вместе с тем считается авторами значимым (консультации, техническая помощь, переводы и проч.).

Правила составления пристатейного списка литературы

В разделе «**Список источников/References**» рекомендуемое число источников в списке для оригинальных статей составляет 15–20, для обзоров литературы — 60. Авторы должны корректно ссылаться на первоисточники, поскольку несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы. Авторы не должны копировать ссылки на литературные источники из других публикаций, если они не читали указанные работы. Тщательно выверять DOI. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте рукописи указываются в квадратных скобках номерами.

- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке. Каждый источник следует помещать с **новой** строки под порядковым номером.
- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами, в соответствии с пристатейным списком литературы.
- В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название журнала выделяется курсивом.
- При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона: Автор АА,

Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала (курсив). Год;Том(Номер):стр–стр.

- После инициалов авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *NEJM*. 2002;347(4):284–287.

Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2010;(3):17–22.

- В пристатейном списке не рекомендовано ссылаться на диссертации и авторефераты, следует представлять ссылки на оригинальные статьи, отражающие содержание указанных исследований.

- При оформлении списка источников используется транслитерация (написание латинскими буквами). Для транслитерации библиографических ссылок в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. Пример:

Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2010;(3):17–22.

Dedov II, Shestakova MV. Epidemiologiya saharnogo diabeta i mikrososudistykh oslozhnenij. *Saharnyj diabet*. 2010;(3):17–22. (In Russ.).

- Приводится английская версия написания названия статьи, что предпочтительно, в русскоязычных версиях журналов при ее наличии.

В отечественных журналах английская версия названия статьи нередко присутствует в разделе Содержание. Использовать данные eLibrary.

Сведения об авторах размещаются на последней странице на русском (**Информация об авторах**) и английском (**Information about the authors**) языках с указанием для всех авторов имени и фамилии (даные для автора на русском языке в последовательности — имя, отчество, фамилия), ученой степени, учесного звания, места работы, названия города, страны, электронной почты. Данные об авторе на английском языке начинаются с имени. Пример: Oleg P. Nikolaev. Рекомендовано включать ORCID. Сведения об авторе, ответственном за переписку, после публикации статьи выделяются словами **Автор для корреспонденции/Corresponding author**. Автор для корреспонденции указывает адрес электронной почты, телефонные номера.

После раздела «Сведения об авторах» приводятся данные о конфликте интересов.

Пример: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов/The authors declare no conflicts of interest.

Статьи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование. Редколлегия оставляет за собой право сокращения полученных материалов, научного и литературного редактирования.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Статьи публикуются на бесплатной основе.

Контактные телефоны: +7 495 109 03 97.