

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1810-3111 (Print)

ISSN 2587-6716 (Online)

СВГН

# СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY  
AND ADDICTION PSYCHIATRY

SHRAP

Биологические исследования

Клиническая психиатрия

Гериатрия

Психофармакотерапия

Клиническая психология

Эпилептология

Сибирская летопись психиатрии

2024. № 3 (124)

# СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Научно-практический журнал  
Выходит 4 раза в год

2024. № 3 (124)

Главный редактор: Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)  
Заместители главного редактора: С.А. Иванова, д.м.н., профессор (Томск, Россия)  
Т.В. Казенных, д.м.н. (Томск, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| профессор М.М. Аксенов          | Томск, Россия       |
| профессор В.М. Алифорова        | Томск, Россия       |
| академик РАН Л.И. Афтанас       | Новосибирск, Россия |
| академик РАО Э.В. Галажинский   | Томск, Россия       |
| член-корр. РАН Н.Н. Иванец      | Москва, Россия      |
| член-корр. РАН З.И. Кекелидзе   | Москва, Россия      |
| профессор А.О. Кибитов          | Москва, Россия      |
| член-корр. РАН М.А. Кинкулькина | Москва, Россия      |
| профессор Г.П. Костюк           | Москва, Россия      |
| профессор В.Н. Краснов          | Москва, Россия      |
| профессор И.Е. Куприянова       | Томск, Россия       |
| профессор А.И. Мандель          | Томск, Россия       |
| профессор Н.Г. Незнано          | С-Петербург, Россия |
| профессор А.А. Овчинников       | Новосибирск, Россия |
| профессор Л.Д. Рахмазова        | Томск, Россия       |
| профессор Ю.П. Сиволап          | Москва, Россия      |
| академик РАН А.Б. Смулевич      | Москва, Россия      |
| профессор Е.Д. Счастны          | Томск, Россия       |
| член-корр. РАН Д.Ф. Хритинин    | Москва, Россия      |
| член-корр. РАН Б.Д. Цыганков    | Москва, Россия      |
| академик РАН В.П. Чехонин       | Москва, Россия      |
| профессор А.Б. Шмуклер          | Москва, Россия      |

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

|                                |                       |
|--------------------------------|-----------------------|
| профессор С.А. Алтынбеков      | Алматы, Казахстан     |
| профессор Т.П. Ветлугина       | Томск, Россия         |
| профессор С. Вилласенор Баярдо | Гвадалахара, Мексика  |
| профессор Н.В. Говорин         | Чита, Россия          |
| профессор М. Зангене           | Торонто, Канада       |
| д-р мед. наук Е.Г. Корнетова   | Томск, Россия         |
| профессор Е.М. Крупицкий       | С-Петербург, Россия   |
| профессор А. Лунен             | Гронинген, Нидерланды |
| профессор В.Д. Менделевич      | Казань, Татарстан     |
| профессор Ю.В. Попов           | С-Петербург, Россия   |
| профессор Н. Сарториус         | Женева, Швейцария     |
| д-р мед. наук А.В. Сахаров     | Чита, Россия          |
| профессор А.М. Седецов         | Кемерово, Россия      |
| профессор И.Я. Стоянова        | Томск, Россия         |
| профессор М.Г. Узбеков         | Москва, Россия        |
| профессор И.Г. Ульянов         | Владивосток, Россия   |
| профессор Ху Цзянь             | Харбин, Китай         |
| профессор И.И. Шереметьева     | Барнаул, Россия       |
| профессор Л. Эрдэнэбаяр        | Улан-Батор, Монголия  |

Журнал основан в 1996 г. Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Свидетельство о регистрации № 017413 от 10 апреля 1998 г. Свидетельство о перерегистрации средства массовой информации ПИ № 77-13364 от 19 августа 2002 г. выдано Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 11.02.2022 г.):

Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: серия ПИ № ФС77-82733 от 10 февраля 2022 г.

Статус средства массовой информации: Действующее.

Наименование (название) средства массовой информации: Сибирский вестник психиатрии и наркологии.

Язык(и): русский, английский.

Адрес редакции: 634014, Томская обл., г. Томск, ул. Алеутская, 4, НИИ психического здоровья.

Адрес издательства: 634050, Томская обл., г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10, Томский НИМЦ.

Примерная тематика и (или) специализация: Образовательное СМИ. Научные статьи по психиатрии и наркологии.

Форма периодического распространения (вид – для периодического печатного издания): Периодическое печатное издание, журнал.

Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны.

Учредитель (соучредители): Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии наук» (ОГРН 1027000861568).

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Включен в базу данных «Российский индекс научного цитирования».

Подписной индекс Почты России: ПК324.

Редакция журнала: Ответственный секретарь к.м.н. О.Э. Перчаткина

Телефон/факс: +7(382-2)-72-44-25. Телефоны: +7 (382-2)-72-35-16, +7 (382-2)-72-43-79.

Web-сайт института: [tomsksinstitute.mental-health.ru](http://tomsksinstitute.mental-health.ru)

Выпускающий редактор И.А. Зеленская

E-mail: [mental@tnimc.ru](mailto:mental@tnimc.ru)

Web-сайт журнала: [svpin.org](http://svpin.org)

Оригинал-макет: И.А. Зеленская Перевод: С.В. Владимирова

Подписано в печать 18.10.2024 г. Формат 60x84<sub>1/8</sub>. Печать офсетная.

Бумага мелованная. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 13,5; усл.-печ. л. 12,56; уч.-изд. л. 11,78. Тираж 500 экз. Заказ № 998.

Цена свободная. Дата выхода в свет 24.10.2024

Отпечатано в типографии ООО «Интегральный переплет». 634009, Томск, ул. Водяная, 78, строение 3

Телефоны: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49. E-mail: [exlibres@list.ru](mailto:exlibres@list.ru)

# SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

Scientific-practical journal  
Four issues per year

2024. No. 3 (124)

**Editor-in-Chief:** N.A. Bokhan, D.Sc. (Medicine), Professor, academician of RAS, Tomsk, Russia  
**Deputy Editor-in-Chief:** S.A. Ivanova, D.Sc. (Medicine), Professor, Tomsk, Russia  
**Deputy Editor-in-Chief:** T.V. Kazennykh, D.Sc. (Medicine), Tomsk, Russia

## EDITORIAL BOARD

|                                              |                        |
|----------------------------------------------|------------------------|
| Professor M.M. Aksenov                       | Tomsk, Russia          |
| Professor V.M. Alifirova                     | Tomsk, Russia          |
| Academician of RAS L.I. Aftanas              | Novosibirsk, Russia    |
| Academician of RAS V.P. Chekhonin            | Moscow, Russia         |
| Academician of RAE E.V. Galazhinsky          | Tomsk, Russia          |
| Corresponding member of RAS N.N. Ivanets     | Moscow, Russia         |
| Corresponding member of RAS Z.I. Kekelidze   | Moscow, Russia         |
| Professor A.O. Kibitov                       | Moscow, Russia         |
| Corresponding member of RAS D.F. Khritinin   | Moscow, Russia         |
| Corresponding member of RAS M.A. Kinkul'kina | Moscow, Russia         |
| Professor G.P. Kostyuk                       | Moscow, Russia         |
| Professor V.N. Krasnov                       | Moscow, Russia         |
| Professor I.E. Kupriyanova                   | Tomsk, Russia          |
| Professor A.I. Mandel                        | Tomsk, Russia          |
| Professor N.G. Neznanov                      | St. Petersburg, Russia |
| Professor A.A. Ovchinnikov                   | Novosibirsk, Russia    |
| Professor L.D. Rakhmazova                    | Tomsk, Russia          |
| Professor Yu.P. Sivolap                      | Moscow, Russia         |
| Academician of RAS A.B. Smulevich            | Moscow, Russia         |
| Professor E.D. Schastnyy                     | Tomsk, Russia          |
| Professor A.B. Shmukler                      | Moscow, Russia         |
| Corresponding member of RAS B.D. Tsygankov   | Moscow, Russia         |

## EDITORIAL COUNCIL

|                                 |                        |
|---------------------------------|------------------------|
| Professor S.A. Altynbekov       | Almaty, Kazakhstan     |
| Professor L. Erdenebayar        | Ulaanbaatar, Mongolia  |
| Professor J. Hu                 | Harbin, China          |
| Professor N.V. Govorin          | Chita, Russia          |
| D.Sc. (Medicine) E.G. Kornetova | Tomsk, Russia          |
| Professor E.M. Krupitsky        | St. Petersburg, Russia |
| Professor A. Loonen             | Groningen, Netherlands |
| Professor V.D. Mendelevich      | Kazan, Tatarstan       |
| Professor Yu.V. Popov           | St. Petersburg, Russia |
| D.Sc. (Medicine) A.V. Sakharov  | Chita, Russia          |
| Professor N. Sartorius          | Geneva, Switzerland    |
| Professor A.M. Seledtsov        | Kemerovo, Russia       |
| Professor I.I. Sheremetyeva     | Barnaul, Russia        |
| Professor I.Ya. Stoyanova       | Tomsk, Russia          |
| Professor I.G. Ulyanov          | Vladivostok, Russia    |
| Professor M.G. Uzbekov          | Moscow, Russia         |
| Professor T.P. Vetlugina        | Tomsk, Russia          |
| Professor S. Villaseñor-Bayardo | Guadalajara, Mexico    |
| Professor M. Zangeneh           | Toronto, Canada        |

The journal was established in 1996. The journal was registered in the State Committee on Press of the Russian Federation. Certificate of registration no. 017413 of April 10, 1998. Certificate of reregistration of mass medium PI no. 77-13364 of August 19, 2002 was issued by the Ministry of Press, TV and Radio Broadcasting and Mass Media of the Russian Federation.

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (extract from the register of registered mass media as of February 11, 2022):

Registration number and date of the decision on registration: series PI No. FS77-82733 dated February 10, 2022.

Media Status: Active.

Name (title) of the mass medium: *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*.

Language(s): Russian, English.

Editorial office address: *Mental Health Research Institute, Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.*

Publisher's address: *Tomsk NRMС, Ushaika River Embankment 10, 634050, Tomsk, Tomsk Region, Russian Federation.*

Preliminary subject and (or) specialization: *educational mass medium. Scientific articles on psychiatry and addiction psychiatry.*

Form of periodic distribution (type - for a periodical printed edition): *Periodical printed edition, journal.*

Distribution area: *Russian Federation, foreign countries.*

Founder (co-founders): *Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research.*

*Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (OGRN 1027000861568).*

The journal is included in the List of leading scientific journals and editions issued in the Russian Federation where basic scientific results of doctoral theses should be published.

The journal is included in the database "Russian Index of Scientific Citation".

Russian Post Subscription Index: *ИЖ324*.

**Editorial staff:** Responsible secretary Cand.Sc. (Medicine) O.E. Perchatkina  
Tel./fax: + 7 (382-2)-72-44-25. Tel.: + 7 (382-2)-72-35-16, + 7 (382-2)-72-43-79.  
Website of the Institute: [tomsksknstitute.mental-health.ru](http://tomsksknstitute.mental-health.ru)

Production editor I.A. Zelenskaya  
E-mail: [mental@tnimc.ru](mailto:mental@tnimc.ru)  
Website of the journal: [svpin.org](http://svpin.org)

Master layout: I.A. Zelenskaya Translation: S.V. Vladimirova

Signed to press October 18, 2024. Format 60x84<sub>1/8</sub>. Offset printing.

Coated paper. Font "Times New Roman".

Printer's sheets 13,5; conventional printer's sheets 12,56; published sheets 11,78. Circulation 500 copies. Order no 998.

Free-of-control price. Date of publication October 24, 2024

Printed in the printing house Integrated Casework Ltd. 634009, Tomsk. Vodyanaya Street 78, building 3

Tel.: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49.

e-mail: [exlibres@list.ru](mailto:exlibres@list.ru)

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

|                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Мандель А.И., Епимахова Е.В., Мартыненко Л.И., Воробьева С.А.</b> (Томск) Показатели красной крови больных алкоголизмом с разными уровнями периферических маркеров окислительного стресса .....                        | 5  |
| <b>Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н.</b> (Москва) Уровень мозгового нейротрофического фактора снижен в сыворотке крови больных меланхолической депрессией .....                                                                          | 12 |
| <b>Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Гарганеева Н.П., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Бохан Н.А.</b> (Томск) Иммунологические маркеры прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом ..... | 19 |
| <b>Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А.</b> (Томск) Прогнозирование эффективности фармакотерапии у больных депрессивными расстройствами на основе генетических показателей .....                                                                       | 28 |

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ**

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Озорнин А.С., Платонова А.А., Гармаева А.Т., Новикова А.С., Сахаров А.В.</b> (Чита) Изучение приверженности к терапии у пациентов с шизофренией в зависимости от длительности заболевания и его клинических проявлений. Результаты оригинального исследования ..... | 36 |
| <b>Коцюбинский А.П., Исаенко Ю.В., Протасов А.Р., Степанова А.А.</b> (Санкт-Петербург) Психическое здоровье – миф или реальность? .....                                                                                                                                | 45 |

## **ГЕРИАТРИЯ**

|                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Дик К.П., Мельник А.А., Пономарев И.А., Довлатова А.Т., Мамонова А.Д., Левит А.Л., Сиденкова А.П.</b> (Екатеринбург) Когнитивные предикторы ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов кардиохирургического профиля ..... | 53 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Буданова А.А., Бойко Е.О., Зайцева О.Г.</b> (Краснодар) Терапия ПАВ-индуцированных психозов, ассоциированных с употреблением психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: результаты наблюдательного неинтервенционного исследования ..... | 64 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ**

|                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Золотова И.А.</b> (Ярославль) Особенности клинко-психологического консультирования женщин с учетом их психоэмоционального состояния при рождении ребенка с заболеванием в периоде новорожденности ..... | 71 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ**

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Михайлов В.А., Якунина О.Н., Шова Н.И., Коровина С.А.</b> (Санкт-Петербург) Оценка когнитивного статуса в оптимизации программ персонализированной терапии больных эпилепсией ..... | 79 |
| <b>Сивакова Н.А., Драганик И.А., Коцюбинский А.П., Михайлов В.А.</b> (Санкт-Петербург) Клинико-психопатологические особенности фармакорезистентной эпилепсии у взрослых .....          | 88 |

## **СИБИРСКАЯ ЛЕТОПИСЬ ПСИХИАТРИИ**

|                                                                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Лопатин А.А., Зорохович И.И., Вострых Д.В., Никитин П.И., Кирина Ю.Ю.</b> (Кемерово) Становление и развитие наркологической службы в Кемеровской области (к 50-летию наркологической службы Кузбасса) ..... | 97 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### BIOLOGICAL RESEARCH

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Mandel A.I., Epimakhova E.V., Martynenko L.I., Vorobieva S.A.</b> (Tomsk) Red blood cell indices in patients with alcoholism with different levels of peripheral markers of oxidative stress .....                            | 5  |
| <b>Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N.</b> (Moscow) The level of the brain-derived neurotrophic factor is reduced in the blood serum of patients with melancholic depression .....                                                             | 12 |
| <b>Nikitina V.B., Belokrylova M.F., Garganeeva N.P., Rudnitsky V.A., Perchatkina O.E., Vetlugina T.P., Aksenov M.M., Bokhan N.A.</b> (Tomsk) Immunological markers for predicting the protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism ..... | 19 |
| <b>Vyalova N.M., Simutkin G.G., Ivanova S.A.</b> (Tomsk) Predicting the effectiveness of pharmacotherapy in patients with depressive disorders based on genetic parameters .....                                                                                  | 28 |

### CLINICAL PSYCHIATRY

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Ozornin A.S., Platonova A.A., Garmaeva A.T., Novikova A.S., Sakharov A.V.</b> (Chita) Study of adherence to therapy in patients with schizophrenia depending on the duration of the disease and its clinical manifestations. Results of the original study ..... | 36 |
| <b>Kotsyubinsky A.P., Isaenko Yu.V., Protasov A.R., Stepanova A.A.</b> (St. Petersburg) Mental health – myth or reality? .....                                                                                                                                      | 45 |

### GERIATRICS

|                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Dick K.P., Melnik A.A., Ponomarev I.A., Dovlatova A.T., Mamonova A.D., Levit A.L., Sidenkova A.P.</b> (Yekaterinburg) Cognitive predictors of early postoperative cognitive dysfunction in elderly cardiac surgery patients ..... | 53 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### PSYCHOPHARMACOTHERAPY

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Budanova A.A., Boiko E.O., Zaitseva O.G.</b> (Krasnodar) Therapy of substance-induced psychosis associated with the use of psychostimulants in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: results of an observational noninterventional study ..... | 64 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### CLINICAL PSYCHOLOGY

|                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Zolotova I.A.</b> (Yaroslavl) Features of clinical and psychological counseling of women taking into account their psycho-emotional state at the birth of a child with a disease in the neonatal period ..... | 71 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### EPILEPTOLOGY

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Mikhailov V.A., Yakunina O.N., Shova N.I., Korovina S.A.</b> (St. Petersburg) Assessment of cognitive status in optimization of personalized therapy programs for patients with epilepsy ..... | 79 |
| <b>Sivakova N.A., Draganik I.A., Kotsyubinsky A.P., Mikhailov V.A.</b> (St. Petersburg) Clinical and psychopathological features of drug-resistant epilepsy in adults .....                       | 88 |

### SIBERIAN CHRONICLE OF PSYCHIATRY

|                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lopatin A.A., Zorokhov I.I., Vostrykh D.V., Nikitin P.I., Kirina Yu.Yu.</b> (Kemerovo) Formation and development of the addictological service in the Kemerovo Region (on the 50th anniversary of the addictological service of Kuzbass) ..... | 97 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.89-008.441.13-055.1:612.11.2:616.155.38

Для цитирования: Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Мандель А.И., Епимахова Е.В., Мартыненко Л.И., Воробьева С.А. Показатели красной крови больных алкоголизмом с разными уровнями периферических маркеров окислительного стресса. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 5-11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-5-11)

## Показатели красной крови больных алкоголизмом с разными уровнями периферических маркеров окислительного стресса

**Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Мандель А.И., Епимахова Е.В., Мартыненко Л.И., Воробьева С.А.**

*НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4*

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Высокий уровень периферических маркеров окислительного стресса (ОС) при алкоголизме является не у всех пациентов. Исследование биологических параметров в группах больных алкоголизмом, различающихся по уровню выраженности ОС, необходимо для лучшего понимания роли ОС в развитии заболевания, а также для решения вопроса о целесообразности назначения антиоксидантной терапии. **Цель.** Провести сравнительный анализ параметров эритроцитов у больных алкоголизмом с разными уровнями периферических маркеров окислительного стресса. **Пациенты и методы.** Исследование выполнено на базе отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В исследовательскую выборку включены 57 больных алкоголизмом мужчин в среднем возрасте  $44,9 \pm 9,0$  года с диагнозом по МКБ-10: Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, абстинентное состояние (F10.302). Лабораторные исследования проводили на 3-5-й день поступления в стационар после алкогольной детоксикации. По концентрации продуктов окисленных белков (карбонилированных белков, КБ) и продуктов ПОЛ (ТБК-реактивных продуктов, ТБК-РП) в плазме крови пациенты общей выборки были разделены на две группы: 1) группа ОС ( $n=42$ ) – показатели КБ и/или ТБК-РП в плазме крови превышали контрольные показатели на 20% и более, 2) группа без ОС ( $n=15$ ) – показатели КБ и ТБК-РП в плазме крови не превышали уровень контроля более чем на 20%. КБ определяли в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, ТБК-РП – по реакции продуктов ПОЛ с тиобарбитуровой кислотой. Гематологический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Micros 60. **Результаты.** Обнаружено статистически значимое ( $p=0,045$ ) повышение объема эритроцитов у пациентов группы ОС по сравнению с пациентами группы без ОС. **Заключение.** Полученные результаты показали, что макроцитоз при алкоголизме может быть связан с окислительным стрессом. Итоговые данные могут использоваться в наркологической практике при назначении адъювантной антиоксидантной терапии на основании общеклинического анализа крови без дополнительного, более трудоемкого и дорогостоящего определения оксидативного статуса.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, периферические маркеры, эритроциты, алкоголизм.

### ВВЕДЕНИЕ

Алкоголизм является широко распространенным заболеванием, борьба с которым требует междисциплинарного подхода, включающего изучение молекулярных механизмов токсических эффектов этанола [1]. Ранее был опубликован анализ литературных источников, посвященных изучению молекулярных механизмов формирования и развития окислительного стресса (ОС) у больных алкогольной зависимостью [2]. При изучении периферических маркеров ОС – карбонилированных белков (КБ) и ТБК-реактивных

продуктов (ТБК-РП) – в плазме крови больных алкоголизмом была обнаружена «персональная вариативность» этих показателей [3]. У большинства пациентов, поступающих на лечение в состоянии абстиненции, маркеры ОС превышали нормативные показатели, что свидетельствует о выраженном ОС. После стандартной антиалкогольной терапии наблюдалось снижение выраженности ОС, что согласуется с данными литературы [4, 5, 6]. Однако примерно у 20% пациентов в состоянии абстиненции измеряемые маркеры ОС статистически значимо не отличались от нормы.

В процессе лечения у таких пациентов зачастую происходило нарастание продуктов окисления белков и липидов плазмы крови [3]. Эти данные еще раз продемонстрировали, что роль ОС в патогенезе заболевания до конца не ясна. Для лучшего понимания роли ОС при патологических состояниях, изучения особенностей его формирования и развития у больных алкоголизмом необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение сравнительного анализа параметров эритроцитов у больных алкоголизмом с разными уровнями периферических маркеров окислительного стресса.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 57 больных алкоголизмом мужчин, поступивших в отделение аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом по МКБ-10: Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, абстинентное состояние (F10.302). Средний возраст пациентов составил  $44,9 \pm 9,0$  года.

Лабораторные исследования у пациентов проводили на 3-5-й день поступления в стационар после алкогольной детоксикации. Взятие крови осуществляли утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer с антикоагулянтом EDTA (для гематологического анализа) и с ингибитором свертывания крови Sodium Heparin (для получения плазмы крови). Плазму разливали в пробирки для микропроб типа эппендорф, замораживали и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до использования.

Продукты окислительной модификации белков измеряли по уровню карбонилированных белков (КБ) в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [7]: использовали 2,4-динитрофенилгидразин фирмы Panreac (España). Концентрацию КБ выражали в нмоль/мг белка. Общий белок измеряли с помощью набора Total Protein 120 фирмы Cormay (Poland). Продукты перекисного окисления липидов оценивали по концентрации ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) с использованием набора реагентов ТВА AGAT («Агат-Мед», Россия), концентрацию ТБК-РП выражали в нмоль/мл. Измерение оптической плотности конечных продуктов реакции проводили на спектрофотометре EPOCH (Bio Tek Instruments, USA).

Гематологический анализ крови осуществляли на гематологическом анализаторе Micros 60 (HORI-BA Medical, Франция). Измеряли количество эритроцитов в литре крови (RBC, Red Blood Cell,  $10^{12}/\text{л}$ ), гемоглобин (HGB, г/дл), гематокрит (HCT, %), средний объем эритроцита (MCV, Mean Corpuscular Volume,  $\text{мкм}^3$ ), среднюю концентрацию

гемоглобина в эритроците (MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, г/дл).

Контролем при проведении биологических исследований служили образцы плазмы крови, полученные от 34 практически здоровых мужчин, средний возраст которых соответствовал таковому в группе пациентов ( $42,8 \pm 10,9$  года,  $p=0,487$ ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (QL–QU). Средний возраст участников исследования представлен в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Для межгруппового сравнения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test). Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования маркеров окислительного стресса (карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов плазмы крови) представлены в таблице 1.

**Т а б л и ц а 1. Уровни карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов в плазме крови здоровых лиц (контроль) и больных алкоголизмом, Me (QL–QU)**

| Показатель         | Контроль (n=34)     | Больные алкоголизмом (n=57) | Уровень значимости |
|--------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|
| КБ, нмоль/мг белка | 0,37<br>(0,29–0,45) | 0,46<br>(0,38–0,52)         | $p < 0,001$        |
| ТБК-РП, нмоль/мл   | 2,50<br>(2,10–2,90) | 3,4<br>(2,8–4,2)            | $p < 0,001$        |

У больных алкоголизмом обнаружено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение уровня карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов по сравнению с группой контроля.

Для проведения сравнительного анализа были сформированы две группы больных, которые различались по концентрации периферических маркеров ОС в плазме крови по сравнению с группой контроля. Значения медианы окисленных продуктов белков и липидов в группе контроля принимали за 100% (контрольное значение для КБ составило 0,37 нмоль/мг, для ТБК-РП – 2,5 нмоль/мл). Если у пациента уровень КБ и/или ТБК-РП превышал контрольные значения более чем на 20%, мы предполагали у данного больного наличие состояния выраженного окислительного стресса, на этом основании он включался в группу ОС, которая оказалась преобладающей по численности ( $n=42$ ). В случае, если подобное превышение не было зарегистрировано или оно составляло менее 20%, пациента относили к группе без ОС ( $n=15$ ).

В таблице 2 приведены некоторые клинические характеристики этих групп. Как видно из таблицы

2, обе группы пациентов по анализируемым клиническим характеристикам были сопоставимы.

**Т а б л и ц а 2. Клиническая характеристика групп больных алкогольной зависимостью**

| Показатель                                                     | Больные алкогольной зависимостью |                   | Уровень значимости |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|
|                                                                | Отсутствие ОС (n=15)             | Наличие ОС (n=42) |                    |
| Возраст, лет (M±σ)                                             | 45,6±9,4                         | 44,6±9,0          | p=0,740            |
| Длительность заболевания, лет Me (QL–QU)                       | 11,0 (4,0-20,0)                  | 14,5 (8,0-20,0)   | p=0,191            |
| Возраст систематического употребления алкоголя, лет Me (QL–QU) | 23,0 (20,0-25,0)                 | 22,5 (20,0-25,0)  | p=0,790            |
| Возраст первого обращения к наркологу, лет Me (QL–QU)          | 39,0 (35,0-48,0)                 | 36,0 (32,0-43,0)  | p=0,178            |

**Т а б л и ц а 3. Маркеры окислительного стресса и характеристика красной крови у больных алкогольной зависимостью, Me (QL–QU)**

| Показатель                                         | Больные алкогольной зависимостью |                   | Уровень значимости |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|
|                                                    | Отсутствие ОС (n=15)             | Наличие ОС (n=42) |                    |
| КБ, нмоль/мг                                       | 0,38 (0,33-0,51)                 | 0,46 (0,39-0,54)  | p=0,046            |
| ТБК-РП, нмоль/мл                                   | 2,87 (2,45-3,5)                  | 3,6 (3,0-4,7)     | p=0,010            |
| Число эритроцитов (RBC), 10 <sup>12</sup> /л       | 4,84 (4,51-5,04)                 | 4,54 (4,06-4,80)  | p=0,062            |
| Гемоглобин (HGB), г/дл                             | 15,0 (14,0-15,2)                 | 14,6 (14,1-15,4)  | p=0,762            |
| Гематокрит (HCT), %                                | 43,5 (41,2-44,5)                 | 42,7 (40,3-43,8)  | p=0,441            |
| Средний объем эритроцитов (MCV), мкм <sup>3</sup>  | 91,0 (89,0-92,0)                 | 93,0 (91,0-100,0) | p=0,045            |
| Концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл | 34,2 (33,6-35,3)                 | 35,2 (33,7-35,6)  | p=0,369            |

В таблице 3 представлены результаты измерения параметров ОС и эритроцитов.

Ранее нами было показано, что у пациентов с алкогольной зависимостью снижены все характеристики красной крови по отношению к контролю, за исключением среднего объема эритроцитов (MCV), повышенного при систематическом употреблении алкоголя по сравнению со здоровыми лицами [8]. Как следует из таблицы 3, пациенты с разной выраженностью ОС имели статистически значимые различия по параметрам, характеризующим окислительный стресс: КБ (p=0,046) и ТБК-РП (p=0,010), что обусловлено тем подходом, который был использован при формировании исследуемых групп. При сравнении гематологических показателей выявлены различия между группами по показателю средний объем эритроцитов (MCV): у пациентов из группы ОС MCV был статистически значимо (p=0,045) выше, чем у пациентов из группы без ОС, что свидетельствует о более часто встречающемся макроцитозе (объеме эритроцитов выше 100 мкм<sup>3</sup>) у пациентов с выраженным ОС. Действительно, у пациентов из группы без ОС не встречались эритроциты с MCV более 100 мкм<sup>3</sup>, в то время как у 11 пациентов (26,2%) из группы ОС обнаружено увеличение MCV до 100 мкм<sup>3</sup> и более.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В норме средний объем эритроцитов (MVC) у мужчин составляет от 79 до 93 мкм<sup>3</sup> [9]. В лите-

ратуре приводятся данные о том, что у больных алкоголизмом зачастую выявляется макроцитоз [10, 11, 12, 13]. Согласно разным источникам, частота встречаемости макроцитоза у больных алкоголизмом варьируется от 14% до 90%, тогда как в общей популяции этот показатель находится в диапазоне 1,7-3,6% [14]. В собственном исследовании макроцитоз установлен у 26,2% обследованных пациентов с выраженным ОС.

Специально проведенные исследования на выборке больных алкогольной зависимостью с различными формами заболеваний печени, классифицированными с использованием гистологических методов, показали, что в группе пациентов без гепатопатии частота макроцитемии составляла около 50%, а в подгруппах пациентов с алкогольной гепатопатией макроцитоз чаще встречался при портальном фиброзе и остром алкогольном гепатите (от 64% до 80%) [10]. По мнению авторов цитируемой работы, макроцитоз и повышение значений гаммаглутамилтранспептидазы и глутамино-щавелево-уксусной трансаминазы выступают в качестве показателей стойкости употребления алкоголя. К тому же наличие макроцитоза может являться признаком развития у пациента некоторых видов анемий, в том числе и тех, которые вызваны дефицитом в организме витамина B12 или фолиевой кислоты либо увеличением скорости образования эритроцитов. Вместе с тем отмечается, что при алкогольной зависимости макроцитоз не всегда связан с анемией [11].



Хорошо известно, что ведущими факторами, определяющими токсический повреждающий эффект алкоголя, являются его мембранотоксическое действие, истощение имеющихся в организме запасов окисленного НАД, образование ацетальдегида [12]. Мембранотропные эффекты этанола часто исследуются на мембранах эритроцитов, в частности показано уменьшение плотности упаковки фосфолипидов, возрастание текучести липидного бислоя мембран эритроцитов [2, 12, 15], изменение мембранного каркаса клеток у больных, страдающих алкоголизмом [16]. При этом, помимо того, что этанол и ацетальдегид непосредственно влияют на физическое состояние мембран, в организме существуют механизмы, через которые этанол повреждает мембраны эритроцитов опосредованно. Так, в результате поражения печени и извращения синтеза липидов происходит повышенное отложение холестерина и фосфолипидов в мембранах эритроцитов. Нарушение липидного состава мембран сопровождается увеличением площади клеточной поверхности и изменением формы эритроцитов. В зависимости от качественного и количественного состава липидов мембраны эритроцитов приобретают вид «мишеневидных», «отросчатых» (эхиноциты), с ротообразной полоской просветления (стоматоциты), макроциты имеют круглую форму [12]. Определенную роль в реализации мембранотоксических эффектов алкоголизма играет повышенная генерация активных форм кислорода при хроническом поступлении в организм высоких доз этанола [2, 4, 17]. Полученные в настоящем исследовании данные продемонстрировали, что высокий уровень макроцитоза обнаруживается у 26,2% больных алкоголизмом группы ОС, средний объем эритроцитов в этой группе пациентов статистически значимо ( $p=0,045$ ) выше, чем в группе без ОС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные результаты доказательно подтверждают связь увеличения объема эритроцитов и макроцитоза при алкоголизме с выраженностью окислительного стресса. Полученные итоговые показатели могут быть применены в практической наркологии при решении вопроса о назначении адъювантной (вспомогательной) антиоксидантной терапии на основании данных общеклинического анализа крови без привлечения дополнительного, более трудоемкого и дорогостоящего определения оксидативного статуса.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования НИИ психического здоровья Томского НИМЦ по ГЗ № 075-00712-24-00, тема НИР № 122020200053-1.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено с соблюдением принципов информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, и одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22 ноября 2021 г., дело № 147/5.2021).

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бохан Н.А., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Мандель А.И., Невидимова Т.И., Прокопьева В.Д. Клинико-биологические предикторы формирования и профилактики зависимости от психоактивных веществ: результаты междисциплинарного изучения проблемы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 4 (67). С. 36-40. Bokhan NA, Vetlugina TP, Ivanova SA, Mandel AI, Nevidimova TI, Prokopieva VD. Clinical and biological predictors of the formation and prevention of addiction to psychoactive substances: results of an interdisciplinary study of the problem. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2011;4(67):36-40 (in Russian).
2. Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П. Особенности окислительного стресса при алкоголизме (обзор). Биомедицинская химия. 2023. Т. 69, вып. 2. С. 83-96. Prokopieva VD, Vetlugina TP. Features of oxidative stress in alcoholism (review). Biomedical Chemistry. 2023;69(2):83-96. doi: 10.18097/PBMC20236902083 (in Russian).
3. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И. Динамика окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у больных алкоголизмом в процессе терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 3 (96). С. 11-15. Prokopieva V.D., Yarygina E.G., Mandel A.I. Dynamics of oxidative modification of proteins and lipids of blood plasma in alcoholic patients in the process of the therapy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2017;3(96):11-15. doi: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-11-15 (in Russian).
4. Huang MC, Chen CH, Peng FC, Tang SH, Chen CC. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients. J Formos Med Assoc. 2009 Jul;108(7):560-9. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60374-0. PMID: 19586830.
5. Parthasarathy R, Kattimani S, Sridhar MG. Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity. Indian J Psychol Med. 2015 Apr-Jun;37(2):175-80. doi: 10.4103/0253-7176.155617. PMID: 25969603; PMCID: PMC4418250.

6. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотноков Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью (итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ). Вопросы наркологии. 2018. № 3 (163). С. 27-59 Bokhan NA, Prokopieva VD, Ivanova SA, Vetlugina TP, Epimakhova EV, Plotnikov EV, Yarygina EG, Boiko AS. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol dependence (results from research at the Mental Health Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center). Journal of Addiction Issues. 2018;3(163):27-59 (in Russian).
7. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. Free Radic Biol Med. 2002 May 1;32(9):790-6. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00765-7. PMID: 11978480.
8. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Кисель Н.И., Прокопьева В.Д., Лобачева О.А., Лебедева В.Ф. Характеристика эритроцитов и уровень гормонов у больных алкоголизмом. Современные проблемы науки и образования. 2022. № 4. Vetlugina TP, Nikitina VB, Kisel NI, Prokopieva VD, Lobacheva OA, Lebedeva VF. Characteristics of erythrocytes and hormone levels in patients with alcoholism. Modern Problems of Science and Education. 2022;4. doi: 10.17513/spno.31917 (in Russian).
9. Белялов Ф.И. Лабораторные нормы. Учебное пособие. Иркутск, 2023. 9 с. Belyalov FI. Laboratory norms. Study guide. Irkutsk, 2023;9 (in Russian).
10. Balcells A, Ingelmo M, Vivancos J, Vives JL, Ardiaca A, Elías A. Macrocytosis en el alcoholismo crónico [Macrocytosis in chronic alcoholism (author's transl)]. Med Clin (Barc). 1979 Nov 10;73(8):312-4. Spanish. PMID: 522526.
11. Seppä K, Laippala P, Saarni M. Macrocytosis as a consequence of alcohol abuse among patients in general practice. Alcohol Clin Exp Res. 1991 Oct;15(5):871-6. doi: 10.1111/j.1530-0277.1991.tb00615.x. PMID: 1755522.
12. Белов А.А. Токсикологическое действие алкоголя на кровь. Эритроциты и алкоголь. Вестник АГИУВ. 2013. № 4. С. 75-78. Belov AA. Toxicological effect of alcohol on blood. Erythrocytes and alcohol. Bulletin of the Alma-Ata State Institute for Advanced Medical Studies. 2013;4:75-78 (in Russian).
13. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. J Gen Fam Med. 2017 Apr 13;18(5):200-204. doi: 10.1002/jgf2.31. PMID: 29264027; PMCID: PMC5689413.
14. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res. 2006 Sep;4(3):236-41. doi: 10.3121/cmr.4.3.236. Erratum in: Clin Med Res. 2006 Dec;4(4):342. PMID: 16988104; PMCID: PMC1570488.
15. Sonmez M, Ince HY, Yalcin O, Ajdžanović V, Spasojević I, Meiselman HJ, Baskurt OK. The effect of alcohols on red blood cell mechanical properties and membrane fluidity depends on their molecular size. PLoS One. 2013 Sep 23;8(9):e76579. doi: 10.1371/journal.pone.0076579. PMID: 24086751; PMCID: PMC3781072.
16. Прокопьева В.Д., Петрова И.В., Ситожевский А.В., Кремсено С.В., Корякин В.И., Баскаков М.Б., Бохан Н.А., Новицкий В.В. Исследование роли липидного матрикса и белков мембранного каркаса в регуляции  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^{+}$ -каналов эритроцитов у больных алкоголизмом и сахарным диабетом II типа. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 134, № 10. С. 401-404. Prokopieva VD, Petrova IV, Sitozhevsky AV, Kremeno SV, Koryukin VI, Baskakov MB, Bokhan NA, Novitsky VV. Study of the role of lipid matrix and membrane framework proteins in the regulation of  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$ -channels of erythrocytes in patients with alcoholism and type II diabetes mellitus. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002;134(10):401-404 (in Russian).
17. Долго-Сабуров В.Б., Петров А.Н., Беляев В.А. О роли окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола. Токсикологический вестник. 2010. № 1 (100). С. 6-10. Dolgo-Saburov VB, Petrov AN, Belyaev VA. On the role of oxidative stress in the formation of cytotoxic effects of ethanol. Toxicological Bulletin. 2010;1(100):6-10 (in Russian).

Поступила в редакцию 23.05.2024  
Утверждена к печати 09.09.2024

Прокопьева Валентина Даниловна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. Author ID РИНЦ 123653. SPIN-код РИНЦ 8927-5645.

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. Author ID РИНЦ 137410. SPIN-код РИНЦ 4237-1873. vetluga21@mail.ru

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддиктивных состояний. ResearcherID J-1692-2017. Author ID Scopus 57197930313. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. Author ID РИНЦ 152393. anna-mandel@mail.ru

Епимахова Елена Викторовна, к.б.н., научный сотрудник отделения аддиктивных состояний. ResearcherID J-3122-2017. Author ID Scopus 57216672615. ORCID iD 0000-0002-9304-4496. Author ID РИНЦ 131438. ElenaEpimakhova@mail.ru

Мартыненко Лилия Ивановна, врач клинической лабораторной диагностики консультативно-диагностического отделения.

Воробьева Светлана Анатольевна, биолог консультативно-диагностического отделения.

✉ Прокопьева Валентина Даниловна, valyaprok@mail.ru

UDC 616.89-008.441.13-055.1:612.11.2:616.155.38

For citation: Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Mandel A.I., Epimakhova E.V., Martynenko L.I., Vorobieva S.A. Red blood cell indices in patients with alcoholism with different levels of peripheral markers of oxidative stress. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 5-11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-5-11)

## Red blood cell indices in patients with alcoholism with different levels of peripheral markers of oxidative stress

**Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Mandel A.I., Epimakhova E.V., Martynenko L.I., Vorobieva S.A.**

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Introduction.** High levels of peripheral markers of oxidative stress (OS) in alcoholism are not detected in all patients. The study of biological parameters in groups of patients with alcoholism, differing in the level of OS severity, is necessary for a better understanding of the role of OS in the development of the disease, as well as for deciding on the advisability of prescribing antioxidant therapy. **Objective.** To conduct a comparative analysis of erythrocyte parameters in patients with alcoholism with different levels of peripheral markers of oxidative stress. **Patients and Methods.** The study was conducted at the Addictive States Department of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center. The study sample included 57 male patients with alcoholism, mean age  $44.9 \pm 9.0$  years, with a diagnosis according to ICD-10: Mental and behavioral disorders due to the use of alcohol; withdrawal state (F10.302). Laboratory studies were performed by days 3-5 of hospital admission after alcohol detoxification. Based on the concentration of oxidized protein products (carbonylated proteins, CP) and lipid peroxidation products (TBA-reactive products, TBA-RP) in blood plasma, the patients in the general sample were divided into two groups: 1) OS group (n=42) – CP and/or TBA-RP levels in blood plasma exceeded control levels by 20% or more, 2) non-OS group (n=15) – CP and TBA-RP levels in blood plasma did not exceed control levels by more than 20%. CP was determined in a reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine, TBA-RP – by the reaction of lipid peroxidation products with thiobarbituric acid. Hematological blood analysis was performed on a Micros 60 hematological analyzer. **Results.** A statistically significant ( $p=0.045$ ) increase in the volume of erythrocytes was found in patients of OS group compared to patients of non-OS group. **Conclusion.** The findings showed that macrocytosis in alcoholism may be associated with oxidative stress. The final data can be used in narcological practice when prescribing adjuvant antioxidant therapy based on a general clinical blood test without additional, more labor-intensive and expensive determination of the oxidative status.

**Keywords:** oxidative stress, peripheral markers, erythrocytes, alcoholism.

Received May 23, 2024

Accepted September 09, 2024

Prokopieva Valentina D., D. Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. Author ID RSCI 123653. SPIN-code RSCI 8927-5645.

Vetlugina Tamara P., D. Sc. (Biology), Professor, chief researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. Author ID RSCI 137410. SPIN-code RSCI 4237-1873. vetluga21@mail.ru

Mandel Anna I., D. Sc. (Medicine), Professor, lead researcher, Addictive States Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1692-2017. Author ID Scopus 57197930313. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. Author ID RSCI 152393. anna-mandel@mail.ru

Epimakhova Elena V., Cand. Sc. (Biology), researcher, Addictive States Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-3122-2017. Author ID Scopus 57216672615. ORCID iD 0000-0002-9304-4496. Author ID RSCI 131438. ElenaEpimakhova@mail.ru

Martynenko Liliya I., clinical laboratory diagnostics doctor of the Consultative and Diagnostic Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Vorobieva Svetlana A., biologist of the Consultative and Diagnostic Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.



Prokopieva Valentina D., valyaprok@mail.ru

УДК 616.895.4:611.018.54:616.8-091.81

Для цитирования: Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н. Уровень мозгового нейротрофического фактора снижен в сыворотке крови больных меланхолической депрессией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 12-18. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-12-18](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-12-18)

## Уровень мозгового нейротрофического фактора снижен в сыворотке крови больных меланхолической депрессией

Узбеков М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н.

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 107258, Москва, Потешная ул., 3

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания является одной из главных задач медицинской науки. Описаны социально-демографические (пожилой возраст, женский пол, низкий социальный статус, безработность) и клинические (наличие депрессивной симптоматики в анамнезе, соматические и неврологические заболевания) факторы риска развития депрессии. Проявления меланхолии часто встречаются в структуре тревожной депрессии. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является одним из наиболее изучаемых при депрессиях нейтрофинов. **Цель:** определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией. **Материал.** В выборку исследования (n=32) включены лица в возрасте от 20 до 50 лет, из которых были сформированы две группы: 1) основная – пациенты (n=21) с диагнозами по МКБ-10: депрессивный эпизод средней степени (F32.1) и тяжелой степени без психотических симптомов (F32.2) в рамках биполярного аффективного расстройства, текущий эпизод мании (F31.1), легкой или умеренной депрессии (F31.3) с проявлениями тревожной меланхолии, 2) контрольная – здоровые добровольцы без психических расстройств (n=11). Клинико-психопатологическая квалификация депрессии при поступлении пациентов в стационар определялась наличием не менее 3 меланхолических признаков по МКБ-10: хронобиологический сдвиг физиологической активности (раннее утреннее пробуждение, анергия до нагрузки, суточные колебания с большей выраженностью проявлений депрессии в первой половине дня), снижение витальных влечений (аппетита, либидо). **Методы.** Выраженность депрессии и тревоги оценивали по клиническим шкалам Гамильтона (HDRS и HARS). В статистическом анализе применяли методики описательной статистики, при сравнении межгрупповых показателей использовали U-критерий Wilcoxon–Mann–Whitney. Различия рассматривались как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Характер распределения признаков оценивали с помощью D-статистики Колмогорова-Смирнова, нормальность распределения данных принималась при  $p > 0,05$ . Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов для количественного определения BDNF (Human Brain Derived Neurotrophic Factor). **Результаты.** При поступлении в стационар до начала терапии у пациентов основной группы с проявлениями меланхолической депрессии уровень BDNF оказался статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более низким по сравнению с таковым в контрольной группе здоровых добровольцев (D-критерий Колмогорова-Смирнова  $> 0,2$ ):  $14,62 \pm 2,22$  нг/мл против  $20,15 \pm 2,59$  нг/мл. **Обсуждение.** У пациентов с депрессивными эпизодами средней степени и тяжелой степени без психотических симптомов в рамках БАП и проявлениями меланхолической депрессии исходный уровень BDNF в сыворотке крови до начала антидепрессивной терапии был статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. **Заключение.** Снижение биосинтеза BDNF в ткани мозга при развивающемся сложном комплексе патологических процессов у больных меланхолической депрессией приводит к дисфункции ГЭБ в поддержании гомеостаза мозга, что влечет за собой снижение секреции мозгового нейротрофического фактора и снижение его трансфузии через гематоэнцефалический барьер.

**Ключевые слова:** биполярное аффективное расстройство, меланхолическая депрессия, мозговой нейротрофический фактор, иммуноферментный анализ, гематоэнцефалический барьер.

### ВВЕДЕНИЕ

Заболевания головного мозга являются одной из основных причин заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смерти в мире. По последним прогнозам, заболеваемость такими расстройствами в ближайшие десятилетия будет непрерывно увеличиваться [1]. Отсутствие адекватного и своевременного лечения превращает эти заболевания в ведущий фактор потерь здоровья и в серьезную медико-социальную проблему, дефицит технологий эффективного лечения можно частично объяснить недостаточным знанием патогенетических механизмов большинства заболеваний головного мозга.

Депрессия входит в число ведущих причин ограничения жизнедеятельности и инвалидности во всем мире [2]. Депрессия, определяя значительный вклад во всеобщее бремя болезней, превратилась в большую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы будет только обостряться. Поэтому всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания становится одной из главных задач медицинской науки и систем здравоохранения всех стран. Прогнозирование и оценка эффективности лечения депрессии по важности выдвигаются на первый план [3]. Приблизительно только 50% больных депрессией достигают полной ремиссии, несмотря на оптимальное лечение [4].

Чтобы справиться с патологическими воздействиями, клетки мозга выделяют ряд веществ, которые могут способствовать выживанию нейронов, среди них противовоспалительные цитокины, антиоксидантные соединения, нейротрофические факторы и некоторые другие.

Один из наиболее изучаемых нейротрофинов – нейротрофический фактор головного мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) [5]. BDNF считается членом семейства нейротрофинов, которое к тому же включает фактор роста нейронов, нейротрофины 3 и 4. BDNF играет важную роль в развитии и поддержании функционирования центральной и периферической нервной системы, выживании нейронов и их пролиферации. Он оказывает влияние на рост отростков нейронов, синаптическую пластичность и нейрогенез. Этот фактор принимает самое активное участие в регуляции процессов, происходящих на разных стадиях развития мозга, в различных клеточных популяциях, а также в ряде функциональных систем [6, 7]. BDNF обнаруживается во всех тканях и структурах мозга, им особенно богаты кора полушарий мозга, гиппокамп, а также отделы мозга, чрезвычайно важные для контроля за когнитивными функциями, настроением и эмоциями [8]. При депрессивных расстройствах BDNF исследуется в качестве потенциального периферического маркера для дифференциальной диагностики клинических подтипов депрессии, оценки тяжести симптоматики и эффективности антидепрессивной терапии [9, 10, 11, 12]. Вместе с тем в литературе встречается незначительное число работ, посвященных исследованию уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией [13, 14, 15].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение уровня BDNF в сыворотке крови больных меланхолической депрессией.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В выборку исследования (n=32) включены лица в возрасте от 20 до 50 лет, из которых были

сформированы две группы: 1) основная – пациенты (n=21) с диагнозами по МКБ-10: депрессивный эпизод средней степени (F32.1) и тяжелой степени без психотических симптомов (F32.2) в рамках биполярного аффективного расстройства, текущий эпизод мании (F31.1), легкой или умеренной депрессии (F31.3) с проявлениями тревожной меланхолии, 2) контрольная – здоровые добровольцы без психических расстройств (n=11). Клинико-психопатологическая квалификация депрессии определялась наличием характерных меланхолических признаков согласно МКБ-10 и DSM-5, таких как хронобиологический сдвиг физиологической активности (раннее утреннее пробуждение, анергия до какой-либо нагрузки, суточные колебания состояния с наибольшей выраженностью характерных проявлений депрессии в первой половине дня), снижение витальных влечений (аппетита, либидо). Наличие по крайней мере трех из перечисленных признаков служило основанием для включения пациентов в основную группу. Контрольная группа была сформирована из здоровых добровольцев без психических расстройств, которые по полу и возрасту соответствовали основной группе больных.

Выраженность депрессии и тревоги определялась с использованием клинических шкал Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [16] и тревоги (HARS) [17].

Обследование проводилось в первые дни поступления пациента в стационар.

Критерии исключения: расстройства шизофренического спектра, психотический уровень депрессивного синдрома, высокий риск суицидального поведения, наличие химических аддикций, эпилепсия и эпилептиформные состояния в анамнезе, наличие нейродегенеративных или декомпенсированных соматоневрологических заболеваний. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов для количественного определения BDNF (Human Brain Derived Neurotrophic Factor) тест-системы ELISA Kit (96 тестов) биотехнологической компании Cusabio Technology LLC (USA).

В статистическом анализе применялись методики описательной статистики, при сравнении межгрупповых показателей использовался U-критерий Wilcoxon–Mann–Whitney. Различия данных рассматривались как статистически значимые при значении  $p < 0,05$ . Характер распределения количественных признаков оценивался с использованием D-статистики Колмогорова–Смирнова, нормальность распределения принималась при  $p > 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе поступления в стационар до начала терапии у пациентов основной группы проведено тестирование депрессивных проявлений. Выявлены усредненные показатели по шкале Гамильтона: 1) для оценки депрессии (HDRS) –  $23,5 \pm 5,8$  балла (Me 22 [21; 25]), что соответствовало уровню депрессивного эпизода средней степени (F32.1) и тяжелой степени без психотических симптомов (F32.2), 2) для оценки тревоги (HARS) –  $18,3 \pm 3,4$  балла (Me 19 [16; 21]) балла, что соответствовало умеренно выраженной тревоге.

В контрольной группе здоровых добровольцев содержание BDNF в сыворотке крови составляло  $20,15 \pm 2,59$  (непараметрический D-критерий Колмогорова-Смирнова  $>0,05$ ) нг/мл. В то время как на момент поступления в стационар до начала антидепрессивной терапии у пациентов основной группы с проявлениями меланхолической депрессии уровень BDNF оказался статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более низким по сравнению с таковым в контрольной группе здоровых добровольцев (D-критерий Колмогорова-Смирнова  $>0,2$ ) –  $14,62 \pm 2,22$  нг/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По итоговым материалам собственного исследования установлено, что у пациентов с депрессивными эпизодами средней степени и тяжелой степени без психотических симптомов в рамках БАР и проявлениями меланхолической депрессии исходный уровень BDNF в сыворотке крови до начала антидепрессивной терапии был статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев контрольной группы. Данные литературы относительно содержания BDNF у больных меланхолической депрессией являются противоречивыми. Так, у пациентов с тяжелой меланхолической депрессией и лиц контрольной группы не выявлено различий между уровнями сывороточного BDNF, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и лептина, уровни BDNF связаны с рецидивом депрессии, что подтверждает отрицательная корреляция между BDNF и количеством депрессивных эпизодов, VEGF – с тяжестью депрессии, т.е. уровни VEGF снижались с повышением тяжести депрессии [13]. Психомоторная заторможенность у пациентов с тяжелой меланхолической депрессией связана со снижением BDNF ( $10,07$  нг/мл) [14]. Вместе с тем показано, что при сравнении 3 групп (пациенты с БДР и меланхолией, пациенты с БДР и без меланхолии, здоровые участники) концентрации BDNF в сыворотке крови до лечения не различались [15]. Однако авторы не приводят каких-либо возможных патофизиологических или нейрохимических механизмов, объясняющих изменения уровня BDNF в крови пациентов.

Мы полагаем, что имеется целый ряд причин, которые могут способствовать снижению уровня этого нейротрофического фактора в крови у таких больных. Во-первых, сниженный уровень BDNF в сыворотке крови у больных меланхолической депрессией может быть связан с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [18] и со снижением его проницаемости для нейротропного фактора, что сопровождается снижением уровня BDNF в сыворотке крови.

У больных депрессией выявлен повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [19, 20]. IL-1 $\beta$  является одним из самых мощных провоспалительных цитокинов. Этот цитокин играет важную роль в депрессивно-подобном поведении, принимая активное участие в клеточных реакциях на стресс. В ЦНС ключевым элементом, вовлеченным в секрецию биологически активного IL-1 $\beta$ , является P2X7R – ионный канал, связанный с АТФ, находящийся в клетках иммунной системы [21].

В литературе приводятся данные, указывающие на повреждение ГЭБ при депрессиях [18, 22]. Этому способствуют окислительный стресс [23] и нейровоспаление [18]. Повышенный уровень окислительного стресса ведет к дисфункции митохондрий, гиперсекреции свободных радикалов, активации свободно радикальных реакций и повреждению мембранных структур, о чем свидетельствуют и наши данные [24]. Дисфункция митохондрий всегда связана со снижением интенсивности биосинтеза АТФ, что в свою очередь нарушает работу ионного канала P2X7R, нормальное функционирование которого зависит от концентрации АТФ.

Во-вторых, по нашему мнению, в нарушении функционирования ГЭБ важную роль играют процессы, приводящие к нарушению структурно-функционального состояния – конформации белков мембранных компонентов этого барьера. Так, ранее нами было установлено, что при меланхолической депрессии нарушается конформационное состояние основного белка крови – альбумина [25]. Кроме того, нами было обнаружено, что нарушение конформации альбумина при первом эпизоде шизофрении сопровождается статистически значимым снижением антиоксидантных свойств этого белка [26]. В-третьих, нами выдвинуто предположение о возможном снижении биосинтеза BDNF в ткани головного мозга при развивающемся сложном комплексе патологических процессов, возникающем в случае формирования меланхолической депрессии. Для более детального выяснения этого вопроса необходимо дальнейшее проведение экспериментальных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные результаты доказывают, что нарушение этих сложных, взаимосвязанных процессов приводит к дисфункции ГЭБ в поддержании гомеостаза мозга, что влечет за собой снижение секреции мозгового нейротрофического фактора и снижение его трансфузии через гематоэнцефалический барьер.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБУ МНИИ психиатрии – филиале «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России в рамках научной темы госзадания «Разработка клинических инструментов и алгоритмов для поддержки принятия решений при диагностике, терапии и реабилитации пациентов с непсихотическими депрессивными расстройствами» (регистрационный № 2024-0010).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА о медицинских исследованиях с участием людей, и одобрено этическим комитетом Московского НИИ психиатрии (протоколы № 16 от 13.03.2017, № 41/2 от 24.04.2023). Все больные и здоровые добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Assembly. Global Burden of Mental Disorders and the Need for a Comprehensive, Coordinated Response from Health and Social Sectors at the Country Level, Report by the Secretariat World Health Organization. Switzerland, Geneva, 2012.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington [Internet], 2015.
3. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012. Т. 112, № 11-2. С. 3-10. Krasnov VN. Problems of current diagnosis of depression. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues. 2012;112(11-2):3-10 (in Russian).
4. Gelle T, Samey RA, Plansont B, Bessette B, Jauberteau-Marchan MO, Lalloué F, Girard M. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Jul 13;109:110229. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110229. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33358963.
5. Yuluğ B, Ozan E, Gönül AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a mini-review. Brain Res Bull. 2009 Mar 30;78(6):267-9. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.12.002. Epub 2008 Dec 26. PMID: 19111910.
6. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. Cell Mol Neurobiol. 2018 Apr;38(3):579-593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623429; PMCID: PMC5835061.
7. Михалицкая Е.В., Левчук Л.А. Нейропластичность мозга: мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназные сигнальные пути (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 3 (116). С. 44-53. Mikhailitskaya EV, Levchuk LA. Brain neuroplasticity: brain-derived neurotrophic factor and protein kinase signaling pathways (literature review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;3(116):44-53. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-44-53](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53)
8. Chiou YJ, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. Psychiatry Res. 2019 Apr;274:395-399. doi: 10.1016/j.psychres.2019.02.051. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30852433.
9. Spanemberg L, Caldieraro MA, Vares EA, Wollenhaupt-Aguiar B, Kauer-Sant'Anna M, Kawamoto SY, Galvão E, Parker G, Fleck MP. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Aug 19;10:1523-31. doi: 10.2147/NDT.S66504. PMID: 25187716; PMCID: PMC4149384.
10. Levchuk LA, Meeder EMG, Roschina OV, Loonen AJM, Boiko AS, Michalitskaya EV, Epimakhova EV, Losenkov IS, Simutkin GG, Bokhan NA, Schellekens AFA, Ivanova SA. Exploring brain derived neurotrophic factor and cell adhesion molecules as biomarkers for the transdiagnostic symptom anhedonia in alcohol use disorder and comorbid depression. Front Psychiatry. 2020 Apr 20;11:296. doi: 10.3389/fpsy.2020.00296. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
11. Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, Levchuk LA, Osmanova DZ, Mikhailitskaya EV, Loonen AJM, Bosker FJ, Simutkin GG, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: A prospective inception cohort study in treatment-free patients. J Affect Disord. 2019 Dec 1;259:432-439. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.058. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31611000.
12. Nikolac Perkovic M, Gredicak M, Sagud M, Nedic Erjavec G, Uzun S, Pivac N. The association of brain-derived neurotrophic factor with the diagnosis and treatment response in depression. Expert Rev Mol Diagn. 2023 Apr;23(4):283-296. doi: 10.1080/14737159.2023.2200937. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37038358.



13. Kotan Z, Sarandöl E, Kırhan E, Ozkaya G, Kırılı S. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012 Apr;2(2):65-74. doi: 10.1177/2045125312436572. PMID: 23983958; PMCID: PMC3736932.
14. Primo de Carvalho Alves L, Sica da Rocha N. Lower levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with melancholic psychomotor retardation among depressed inpatients. *Bipolar Disord.* 2018 Dec;20(8):746-752. doi: 10.1111/bdi.12636. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29516593.
15. Yoshimura R, Okamoto N, Ikenouchi A. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in depression with and without melancholy and in healthy participants. *Eur J Psychiatry.* 2023;37(1):67-68. doi: org/10.1016/jeipsy.2022.08.002
16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x. PMID: 13638508.
18. Morris G, Fernandes BS, Puri BK, Walker AJ, Carvalho AF, Berk M. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018 Oct;52(10):924-948. doi: 10.1177/0004867418796955. PMID: 30231628.
19. Mednova IA, Levchuk LA, Boiko AS, Roschina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Cytokine level in patients with mood disorder, alcohol use disorder and their comorbidity. *World J Biol Psychiatry.* 2023 Mar;24(3):243-253. doi: 10.1080/15622975.2022.2095439. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35818961.
20. Poletti S, Mazza MG, Benedetti F. Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2024 Jun 8;14(1):247. doi: 10.1038/s41398-024-02921-z. PMID: 38851764; PMCID: PMC11162479.
21. Jarończyk M, Walory J. Novel Molecular Targets of Antidepressants. *Molecules.* 2022 Jan 14;27(2):533. doi: 10.3390/molecules27020533. PMID: 35056845; PMCID: PMC8778443.
22. Levchuk LA, Roshchina OV, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. Peripheral markers of nervous tissue damage in addictive and affective disorders. *Neurochem. J.* 2021;15:86-90. <https://doi.org/10.1134/S1819712421010074>
23. Узбеков М.Г. Окислительный стресс и депрессия: вопросы патогенеза. Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32, вып. 3. С. 57-66. Uzbekov MG. Oxidative stress and depression: issues of pathogenesis. *Social and Clinical Psychiatry.* 2022;32(3):57-66 (in Russian).
24. Uzbekov MG. Monoamine oxidase as a potential biomarker of the efficacy of treatment of mental disorders. *Biochemistry (Mosc).* 2021 Jun;86(6):773-783. doi: 10.1134/S0006297921060146. PMID: 34225599.
25. Uzbekov MG, Smolina NV, Syreishchikova TI, Brilliantova VV, Dobretsov GE, Shikhov SN. Investigation of serum albumin conformational changes in melancholic depression under pharmacotherapy using subnanosecond fluorescent spectroscopy. *Neurochem J.* 2022;16:480-84. doi: 10.1134/S1819712422040213
26. Brilliantova VV, Smolina NV, Syreishchikova TI, Uzbekov MG, Dobretsov GE. The state of albumin thiol groups in patients with the first episode of schizophrenia. *Neurochem J.* 2018;12:107-110. doi: 10.1134/S1819712418010038

Поступила в редакцию 29.03.2024  
Утверждена к печати 09.09.2024

Узбеков Марат Галиевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 4527-6800. Author ID Scopus 7003902460. ResearcherID A-9555-2013. ORCID iD 0000-0003-3401-3339.

Шихов Сергей Николаевич, к.б.н., старший научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. Author ID Scopus 482117. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. [shelst@mail.ru](mailto:shelst@mail.ru)

Крюков Вадим Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения расстройств аффективного спектра Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 8688-4159. Author ID Scopus 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. [vkryukov@yandex.ru](mailto:vkryukov@yandex.ru)

Краснов Валерий Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела аффективной патологии Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 9644-6970. Author ID Scopus 73503. [valery-krasnov@mail.ru](mailto:valery-krasnov@mail.ru)

✉ Узбеков Марат Галиевич, [uzbekovmg@gmail.com](mailto:uzbekovmg@gmail.com)

UDC 616.895.4:611.018.54:616.8-091.81

For citation: Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N. The level of the brain-derived neurotrophic factor is reduced in the blood serum of patients with melancholic depression. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 12-18. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-12-18](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-12-18)

## The level of the brain-derived neurotrophic factor is reduced in the blood serum of patients with melancholic depression

**Uzbekov M.G., Shikhov S.N., Kryukov V.V., Krasnov V.N.**

*Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Potesnaya Street 3, 107258, Moscow, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Introduction.** A comprehensive study of depression and pathogenetic mechanisms of this disease is one of the main tasks of medical science. The socio-demographic (old age, female gender, low social status, unemployment) and clinical (history of depressive symptoms, somatic and neurological diseases) risk factors for the development of depression are described. Manifestations of melancholy are often found in the structure of anxious depression. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the most studied neurotrophins in depression. **Objective:** to determine the level of BDNF in the blood serum of patients with melancholic depression. **Material.** The study sample (n=32) included individuals aged 20 to 50 years, from which two groups were formed: 1) the main group – patients (n=21) with ICD-10 diagnoses: moderate depressive episode (F32.1) and severe depressive episode without psychotic symptoms (F32.2); bipolar affective disorder, current episode manic (F31.1), bipolar affective disorder, current episode mild or moderate depression (F31.3) with manifestations of anxious melancholy, 2) control – healthy volunteers without mental disorders (n=11). Clinical and psychopathological qualification of depression upon admission of patients to the hospital was determined by the presence of at least 3 melancholic signs according to ICD-10: chronobiological shift in physiological activity (early morning awakening, anergy before exercise, daily fluctuations with greater severity of depression in the first half of the day), decreased vital drives (appetite, libido). **Methods.** The severity of depression and anxiety was assessed using the Hamilton clinical scales (HDRS and HARS). The descriptive statistics methods were used in the statistical analysis; the Wilcoxon–Mann–Whitney U-test was used to compare intergroup indicators. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The nature of the distribution of signs was assessed using the Kolmogorov-Smirnov D-statistics; the normality of the data distribution was accepted at  $p > 0.05$ . The concentration of BDNF in the blood serum was determined by the enzyme immunoassay method using reagents for the quantitative determination of BDNF (Human Brain Derived Neurotrophic Factor). **Results.** Upon admission to the hospital at baseline, the BDNF level in patients of the main group with manifestations of melancholic depression was statistically significantly ( $p < 0.05$ ) lower compared to that in the control group of healthy volunteers (Kolmogorov-Smirnov D-criterion  $> 0.2$ ):  $14.62 \pm 2.22$  ng/ml versus  $20.15 \pm 2.59$  ng/ml. **Discussion.** In patients with moderate and severe depressive episodes without psychotic symptoms within bipolar disorder and manifestations of melancholic depression, the initial level of BDNF in the blood serum before the start of antidepressant therapy was statistically significantly lower compared to healthy volunteers of the control group. **Conclusion.** A decrease in BDNF biosynthesis in brain tissue during the development of a complex set of pathological processes in patients with melancholic depression leads to the dysfunction of the blood-brain barrier (BBB) in maintaining the brain homeostasis, which entails a decrease in the secretion of the brain-derived neurotrophic factor and a decrease in its transfusion through the BBB.

**Keywords:** bipolar affective disorder, melancholic depression, brain-derived neurotrophic factor, enzyme immunoassay, blood-brain barrier.

Received March 29, 2024

Accepted September 09, 2024

Uzbekov Marat G., D. Sc. (Medicine), Professor, chief researcher, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4527-6800. Author ID Scopus 7003902460. ResearcherID A-9555-2013. ORCID iD 0000-0003-3401-3339.

Shikhov Sergey N., Cand. Sc. (Biology), senior research fellow, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 482117. ORCID iD 0000-0003-1246-2029. shelst@mail.ru

Kryukov Vadim V., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher, Department of Affective Spectrum Disorders, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8688-4159. Author ID Scopus 641973. ResearcherID HMP-7285-2023. ORCID iD 0000-0002-9099-0989. vkrjukov@yandex.ru

Krasnov Valery N., D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Affective Pathology, Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 9644-6970. Author ID Scopus 73503. valery-krasnov@mail.ru



Uzbekov Marat G., uzbekovmg@gmail.com

УДК 616.89-008.441-044.74-055.2:577.175.44:57.083.3:616-08-035:616-089.17

Для цитирования: Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Гарганеева Н.П., Рудницкий В.А., Перчаткина О.Э., Ветлугина Т.П., Аксенов М.М., Бохан Н.А. Иммунологические маркеры прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 19-27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-19-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-19-27)

## Иммунологические маркеры прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом

Никитина В.Б.<sup>1</sup>, Белокрылова М.Ф.<sup>1,2</sup>, Гарганеева Н.П.<sup>1,2</sup>, Рудницкий В.А.<sup>1</sup>, Перчаткина О.Э.<sup>1</sup>, Ветлугина Т.П.<sup>1</sup>, Аксенов М.М.<sup>1</sup>, Бохан Н.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Клинико-динамический аспект расстройства адаптации изучен недостаточно. На течение данного расстройства оказывает влияние коморбидная соматическая патология, в том числе и заболевания щитовидной железы. Установлены взаимосвязи гипотиреоза и ряда психических расстройств, которые маскируются проявлениями, вызванными недостатком гормонов щитовидной железы. Это усложняет диагностику как эндокринной, так и психической патологии, утяжеляет течение заболевания и отдаляет период выздоровления. Нервная, иммунная и эндокринная системы работают как единый комплекс реагирования на изменения окружающей среды. Показана значимая роль их тесной взаимосвязи при расстройстве адаптации и других непсихотических психических расстройствах. Взаимодействие между этими системами определяет многие особенности патогенеза заболеваний щитовидной железы, а также формирование и течение непсихотических психических расстройств. **Цель.** Выявить иммунологические маркеры прогнозирования риска формирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом. **Материал и методы.** Проведено клинико-психопатологическое, гормональное и иммунологическое обследование 58 женщин с расстройством адаптации (код по МКБ-10 F43.2) и гипотиреозом. Было сформировано две группы: 1-я – с длительностью заболевания от 3 недель до 6 месяцев (n=24); 2-я – затяжное течение расстройства адаптации с длительностью заболевания от 6 месяцев до 2 лет (n=34). У всех пациентов диагностирована патология щитовидной железы. Лабораторное исследование включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки методом проточной цитометрии и определение концентрации ТТГ и свободных фракций гормонов щитовидной железы методом ИФА. Все данные статистически обработаны. **Результаты.** У всех обследованных женщин выявлен гипотиреоз, подтвержденный при определении в сыворотке крови уровня ТТГ и свободной фракции тироксина (Т4). Установлены статистически значимые различия в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение Т-хелперов-индукторов ( $p=0,000164$ ) и повышение цитотоксических Т-лимфоцитов ( $p=0,000288$ ), а также увеличение количества лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу ( $p=0,000581$ ) у женщин с затяжным течением расстройства адаптации. Данные показатели иммунитета можно рассматривать в качестве маркеров прогноза риска формирования затяжного течения расстройства адаптации. **Заключение.** Предложен способ прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом. Данный способ может быть широко использован в медицине и здравоохранении, что позволит оптимизировать психотерапевтические и фармакологические мероприятия у данного контингента больных.

**Ключевые слова:** расстройство адаптации, иммунитет, Т-лимфоциты, апоптоз, гипотиреоз, женщины.

### ВВЕДЕНИЕ

Расстройство адаптации или приспособительных реакций относится к состояниям невротического уровня, что предполагает выздоровление как наиболее вероятный исход, даже при длительном течении заболевания. Клинико-динамический аспект расстройства адаптации исследован в незначительной степени, имеются указания на его максимальную продолжитель-

ность – до 2 лет. Описано несколько типов течения данных расстройств [1]. Помимо благоприятного течения со спонтанным или терапевтическим регрессом психопатологической симптоматики и выздоровлением, выделяют затяжной тип течения, который характеризуется пролонгированными дезадаптационными реакциями (от 6 месяцев до 2 лет) либо повторяющимися клишированными реакциями, возникающими после пе-

риода относительной нормализации состояния. При неблагоприятном типе течения происходит углубление психопатологической симптоматики с развитием аффективной патологии (депрессивный эпизод, дистимия), соматоформных и других психических расстройств.

На течение расстройства адаптации оказывает влияние и коморбидная соматическая патология. В литературе описаны взаимосвязи гипотиреоза и ряда психических расстройств. При дефиците тиреоидных гормонов возможно развитие необратимых функциональных изменений в организме, в том числе и со стороны ЦНС и психоэмоционального статуса человека [2, 3, 4]. Выявлено, что у лиц с аффективными расстройствами распространенность гипотиреоза выше, чем в популяции в целом, и составляет 28,6% [5]. Выраженность депрессии прямо коррелирует с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). У женщин при значении ТТГ выше 10 МЕ/мл в 3 раза увеличивается вероятность проявления депрессивных симптомов по сравнению с женщинами с нормальным уровнем ТТГ [6]. У лиц с гипотиреозом помимо депрессивных расстройств определяется и другая психическая патология – расстройство адаптации, неврастения, тревожные и органические расстройства, при которых астенические состояния маскируются проявлениями гипотиреоза, что на ранних стадиях усложняет диагностику как психической, так и эндокринной патологии, утяжеляет течение заболевания и отдалает период выздоровления [7, 8].

В сохранении психического и соматического здоровья и сбалансированной психологической деятельности ведущая роль принадлежит иммунной системе. Накопилось достаточно исследований, показывающих, что нервная, иммунная и эндокринная системы работают в кооперации и представляют собой целостный комплекс реагирования на изменения окружающей среды [9, 10, 11], описана значимая роль их тесной взаимосвязи при расстройстве адаптации [12, 13] и других непсихотических психических расстройствах [14].

Наличие взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами определяет многие особенности патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [15]. Взаимозависимость между гормонами щитовидной железы (а именно тироксином и трийодтиронином) и иммунной системой в настоящее время общепризнана [16]. Гипофункция щитовидной железы с увеличением продукции ТТГ предопределяет снижение резистентности организма. В свою очередь цитокиновый дисбаланс при гипотиреозе в виде сниженной выработки щитовидной железой гормонов вносит значимый вклад в нарушения тиреоидного гомеостаза организма [17].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить иммунологические маркеры прогнозирования риска формирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-психопатологическое, клинико-иммунологическое и гормональное обследование 58 пациенток женского пола, проходивших курс стационарного лечения в первом клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Средний возраст пациенток составил  $53,00 \pm 5,34$  года. Диагностическая оценка проводилась по основным клиническим критериям МКБ-10: F43.20 Кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации ( $n=4$ , 6,9%), F43.21 Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации ( $n=24$ , 41,4%), F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации ( $n=13$ , 22,4%), F43.23 Расстройство адаптации с преобладанием других эмоций ( $n=17$ , 29,3%). В зависимости от длительности заболевания были сформированы две группы: 1-я группа – 24 пациентки (41,4%) с длительностью заболевания от 3 недель до 6 месяцев, 2-я группа – 34 пациентки (58,6%) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 2 лет.

Иммунобиологическое обследование пациенток проводилось в лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Материалом для исследования служила венозная кровь пациенток, забор производили из локтевой вены утром натощак с использованием системы Vacutainer (ООО «МиниМед», Россия): для фенотипирования иммунокомпетентных клеток – в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА, для получения сыворотки крови – в пробирки с активатором свертывания крови. Лабораторные методы исследования включали иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии системы Facs Calibur (BD, USA) с использованием серии реагентов Becton Dickinson Multitest™ (BD, USA).

В рамках иммунологического и гормонального обследования определяли: 1) относительное количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-фенотипа), Т-хелперов-индукторов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-фенотипа), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-фенотипа), В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-фенотипа), NK-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>-фенотипа), активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу (CD95), 2) концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы (свободные фракции трийодтиронина – Т3 и тироксина – Т4) методом твердофазного иммуноферментного анализа с ис-

пользованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителей к наборам; регистрацию результатов осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (Dynex Technologies, USA).

Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA для Windows, версия 12.0 путем сравнения независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Описательная статистика и табличные данные представлены медианой [Me] и межквартильным интервалом [LQ; UQ].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в психиатрический стационар все пациенты прошли обследование у терапевта. Нарушения функции щитовидной железы в виде слабости, раздражительности, бессонницы,

гипергидроза, тремора были ранее обнаружены у большинства больных (36 чел., 62%) врачом-эндокринологом поликлиники по месту жительства, верифицированы УЗИ и лабораторными исследованиями. У 22 женщин (38%) патология щитовидной железы была впервые выявлена в период пребывания в психиатрическом стационаре. У всех обследованных установлен гипотиреоз, подтвержденный при определении в сыворотке крови уровня ТТГ и свободной фракции тироксина (свТ4).

Как показано в таблице 1, у обследованных пациентов с расстройством адаптации по сравнению с референсным интервалом у здоровых лиц обнаружен повышенный уровень ТТГ при одновременном снижении уровня свободного тироксина (Т4).

**Т а б л и ц а 1. Уровни тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы у обследованных пациентов с расстройством адаптации и гипотиреозом (Min – Max)**

| Показатель                            | Пациенты с расстройством адаптации (Min-Max) | Референсный интервал |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
| Тиреотропный гормон (ТТГ), мкМЕ/мл    | 4,05–19,01                                   | 0,4–4,0              |
| Трийодтиронин (Т3) свободный, пмоль/л | 3,28–6,77                                    | 3,5–7,0              |
| Тироксин (Т4) свободный, пмоль/л      | 7,48–14,88                                   | 15,0–23,0            |

Сравнительная характеристика исследуемых параметров иммунитета в группах женщин с расстройством адаптации и гипотиреозом в зависимости от длительности заболевания представлена в таблице 2. Анализ данных таблицы выявил статистически значимые различия в содержании субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение Т-хелперов-

индукторов ( $CD3^+CD4^+$ -фенотипа,  $p=0,000164$ ), повышение цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ -фенотипа,  $p=0,000288$ ), а также увеличение количества лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу ( $CD95$ ,  $p=0,000581$ ) у пациентов 2-й группы с затяжным течением расстройства адаптации.

**Т а б л и ц а 2. Показатели системы иммунитета у обследованных пациентов с расстройством адаптации и гипотиреозом в зависимости от длительности заболевания (Me [LQ; UQ])**

| Показатель                                      | Группа пациентов  |                   | Уровень значимости |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                                                 | 1-я группа (n=24) | 2-я группа (n=34) |                    |
| Лейкоциты, $10^9/л$                             | 4,7 [4,6; 6,5]    | 5,7 [5,0; 6,8]    | $p=0,224955$       |
| Лимфоциты, %                                    | 39,5 [30,5; 45,0] | 37,0 [30,0; 44,0] | $p=0,607297$       |
| Т-лимфоциты ( $CD3^+CD19^-$ ), %                | 74,0 [70,0; 80,5] | 75,0 [69,0; 80,0] | $p=0,647792$       |
| Т-хелперы-индукторы ( $CD3^+CD4^+$ ), %         | 50,0 [46,0; 56,0] | 40,0 [35,5; 45,0] | $p=0,000164$       |
| Цитотоксические Т-лимфоциты ( $CD3^+CD8^+$ ), % | 25,0 [21,0; 28,0] | 35,5 [28,5; 39,5] | $p=0,000288$       |
| В-лимфоциты ( $CD3^-CD19^+$ ), %                | 11,0 [8,5; 17,5]  | 11,0 [9,0; 16,0]  | $p=0,764333$       |
| NK-клетки ( $CD3^-D16^+CD56^+$ ), %             | 13,0 [11,5; 16,0] | 14,0 [8,0; 16,0]  | $p=0,475351$       |
| Активированные Т-лимфоциты $CD3^+HLA-DR^+$ ), % | 14,0 [10,5; 16,5] | 13,0 [11,0; 21,0] | $p=0,928244$       |
| Лимфоциты $CD95$ ( $CD3^+CD95^+$ ), %           | 8,0 [7,0; 10,5]   | 14,0 [11,0; 18,0] | $p=0,000581$       |

Нервная, иммунная и эндокринная системы представляют собой сложную многоуровневую структуру, которая фактически контролирует все основные процессы в организме. Эти системы четко выполняют возложенные на них функции только во взаимодействии друг с другом, что отражено в многочисленных исследованиях. Полученные нами результаты согласуются с данными

литературы. Изменения функционального состояния щитовидной железы сопровождаются выраженными сдвигами в иммунном статусе, что проявляется в увеличении хелперно-супрессорного соотношения [18]. При гипотиреозе выявлены изменения в показателях клеточного иммунитета, характерные для I-II степени иммунологической недостаточности [19]. У больных с гипофункцией

щитовидной железы представлена стимуляция апоптоза циркулирующих лимфоцитов [20]. Установлено участие клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе тиреоидной патологии [21]. Дефицит гормонов при гипотиреозе у женщин приводит к нарушению функционирования иммунной системы, что делает их более уязвимыми к стрессу.

Психосоциальный стресс является основным этиологическим фактором расстройства адаптации. Высокая активность эмоциональных зон лимбической системы мозга при стрессе изменяет деятельность регуляторного аппарата и нарушает нейроиммунную регуляцию [22]. Стресс активирует нейроэндокринную систему – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что сопровождается выбросом гормонов стресса [23, 24]. Гормоны стресса также влияют на функционирование системы иммунитета, а кортизол обладает мощным иммунорегулирующим действием [25] и в высоких концентрациях вызывает апоптоз [26].

Одним из подходов в психиатрии является анализ биологических механизмов формирования и течения психических расстройств и применение этих данных для диагностики, терапии и прогноза дальнейшего развития заболевания. Известны способы прогнозирования затяжного течения ПТСР и панического расстройства с применением иммунологических и гормональных показателей и с учетом соматической патологии [27, 28]. Разработан способ прогноза затяжного течения не-психотических психических расстройств, коморбидных с патологией щитовидной железы, на основе одномоментного определения уровня тревоги, свободного трийодтиронина и свободного тироксина [29]. На основе определения тиреоидных (трийодтиронина, свободного тироксина) и тиреотропного гормона) и стероидных (кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата) гормонов, запатентован способ прогнозирования течения невротических расстройств и разработана новая медицинская технология [30, 31]. Разработан способ прогноза затяжного течения не-психотических психических расстройств, коморбидных с патологией щитовидной железы на основе одномоментного определения уровня тревоги, свободного трийодтиронина и свободного тироксина [32, 33].

Способ осуществляется следующим образом: у женщин с гипотиреозом с установленным диагнозом «Расстройство адаптации» и длительностью заболевания до 6 месяцев до начала лечения берут кровь, определяют количество Т-хелперов-индукторов, цитотоксических Т-лимфоцитов и лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу и прогнозируют вероятность затяжного течения расстройства адаптации. Предлагаемая тактика представлена в клинических примерах.

В анамнезе у всех пациенток выявлялась связь заболевания с жизненными событиями, субъективно переживаемыми как стрессовые. Предъявлялись жалобы, встречающиеся при психической патологии и гипотиреозе: повышенная утомляемость, слабость, раздражительность, снижение работоспособности, нарушение сна, вегетативная симптоматика (сердцебиение, головокружение). Появление этих симптомов четко определено во времени, присутствует причинно-следственная связь с индивидуально значимым событием, повлекшим нарушение адаптации.

Больная Л., 53 года. Диагноз: Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22). Длительность заболевания 2 месяца.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь II стадия, степень АГ 2, риск 3. Диффузный узловой зоб. Субклинический гипотиреоз.

*УЗИ щитовидной железы:* диффузные изменения щитовидной железы, узел правой доли щитовидной железы.

*Лабораторное обследование:* лейкоциты  $6,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 30%, Т-лимфоциты 74%, Т-хелперы 54%, Т-цитотоксические 20%, В-лимфоциты 11%, NK-клетки 15%, Т-лимфоциты активированные 14%, лимфоциты CD95 8%, ТТГ 4,7 мМЕ/л, свободный Т4 12,1 пмоль/л.

В данном примере тревожно-депрессивная симптоматика и сочетанная патология щитовидной железы отмечались в комплексе с иммунологическими показателями, которые соответствуют благоприятному течению расстройства адаптации. Реабилитация протекала успешно, пациентка полностью восстановила физическую и социальную активность.

Больная И., 57 лет. Диагноз: Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.21). Длительность заболевания 8 месяцев.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь II стадия, степень АГ 2, риск 3. Диффузный зоб, субклинический гипотиреоз.

*УЗИ щитовидной железы:* структурные изменения паренхимы щитовидной железы.

*Лабораторное обследование:* лейкоциты  $7,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 29%, Т-лимфоциты 80%, Т-хелперы 42%, Т-цитотоксические 38%, В-лимфоциты 11%, NK-клетки 9%, Т-лимфоциты активированные 10%, лимфоциты CD95 21%, ТТГ 5,19 мМЕ/л, свободный Т4 11,65 пмоль/л.

В приведенном случае показатели иммунитета соответствуют заявляемым в рамках затяжного течения расстройства адаптации. Реабилитация протекала с более медленной редукцией симптомов и длительным восстановлением оптимального уровня функционирования.

Больная Т., 56 лет. Диагноз: Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации. (F43.23). Длительность заболевания 3 месяца.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь II стадия, степень АГ 2, риск 3. Впервые выявленный диффузный узловой зоб, гипотиреоз.

*УЗИ щитовидной железы:* диффузно-узловые изменения щитовидной железы. Рекомендована консультация эндокринолога.

*Лабораторное обследование:* лейкоциты  $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 34%, Т-лимфоциты 72%, Т-хелперы 40%, Т-цитотоксические 32%, В-лимфоциты 16%, НК-клетки 128%, Т-лимфоциты активированные 6%, лимфоциты CD95 17%, ТТГ 6,3 мМЕ/л, свободный Т4 8,9 пмоль/л.

Представленный пример демонстрирует благоприятное течение расстройства адаптации у пациентки с гипотиреозом, но с показателями иммунитета, сопоставимыми с затяжным течением заболевания. После успешного лечения пациентка не справилась с повторной психотравмирующей ситуацией, вновь обратилась в клинику и была госпитализирована с прежним диагнозом, течение заболевания приобрело затяжной характер.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые данные о роли системы иммунитета в формировании затяжного течения расстройства адаптации. Количество Т-хелперов-индукторов, цитотоксических Т-лимфоцитов, лимфоцитов с рецепторами готовности к апоптозу отличаются при различных вариантах течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом, а их определение может быть использовано для прогнозирования затяжного течения данного расстройства. Данный подход может быть широко использован в медицине и здравоохранении, что позволит оптимизировать психотерапевтические и фармакологические мероприятия у данного контингента больных.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в рамках бюджетного финансирования ГЗ 075-01184-22-00 по комплексной теме НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири» (регистрационный номер 122020200054-8).

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской де-

кларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шифнер Н.А., Бобров А.Е., Кулыгина М.А. Клинические особенности и варианты динамики расстройств адаптации у студентов. Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2012. № 8. С. 43-61. Shifner NA, Bobrov AE, Kulygina MA. Clinical features and variants of adaptation disorders among students. Bulletin of Psychiatry and Psychology of Chuvashia. 2012;8:43-61 (in Russian).
2. Куташов В.А., Будневский А.В., Ульянова О.В., Припутневич Д.Н. К вопросу о нервно-психических расстройствах у больных гипотиреозом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 3. С. 375-378. Kutashov VA, Budnevsky AV, Ulyanova OV, Priputnevich DN. The issue of neuropsychiatric disorders in patients with hypothyroidism. Saratov Scientific Medical Journal. 2016;12(3):375-378 (in Russian).
3. Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Ковалев Ю.В., Мартихина Н.А., Сафиуллина А.И. Психоэмоциональное состояние пациентов с гипотиреозом. Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2019. Т. 11, № 6 (59) [Электронный ресурс]. Stazhkina SN, Chernyshova TE, Kovalev YuV, Martikhina NA, Safiullina AI. Psychoemotional state of patients with hypothyroidism. Medical Psychology in Russia: Electronic Scientific Journal. 2019;11,6(59) [Electronic resource] (in Russian).
4. Zhou H, Zhu H, Wang J, Gao X, Jiang C. Association between hypothyroidism subtypes and major depression: A two-sample Mendelian randomization study. J Affect Disord. 2024 Apr 15;351:843-852. doi: 10.1016/j.jad.2024.02.006. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38341154.
5. Будневский А.В., Куташов В.А., Припутневич Д.Н., Кравченко А.Я., Феськова А.А. Аффективные расстройства на фоне гипотиреоза. Клиническая медицина. 2018. Т. 96, № 3. С. 222-227. Budnevsky AV, Kutashov VA, Priputnevich DN, Kravchenko AY, Feskova AA. Affective disorders on the background of hypothyroidism. Clinical Medicine. 2018;96(3):222-227. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-222-227 (in Russian).
6. Guimarães JM, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. J Affect Disord. 2009 Sep;117(1-2):120-3. doi: 10.1016/j.jad.2008.12.012. Epub 2009 Jan 25. PMID: 19168226.
7. Jung SJ, Kang JH, Roberts AL, Nishimi K, Chen Q, Sumner JA, Kubzansky L, Koenen KC. Posttraumatic stress disorder and incidence of thyroid dysfunction in women. Psychol Med. 2019 Nov;49(15):2551-2560. doi: 10.1017/S0033291718003495. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488818.
8. Vargas Navarro P, Ibañez Pinilla EA, Galeano España A, Noguera Bravo AM, Milena Pantoja S, Suárez Acosta AM. Prevalencia de hipotiroidismo en trastorno psiquiátrico mayor de pacientes hospitalizados en la Clínica Montserrat en el periodo de marzo a octubre de 2010



- [Prevalence of hypothyroidism in major psychiatric disorders in hospitalised patients in Montserrat Hospital during the period March to October 2010]. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017 Jul-Sep;46(3):140-146. Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2016.06.006. Epub 2016 Aug 7. PMID: 28728797.
9. Иванова Г.П., Горобец Л.Н. Современные представления об особенностях клинко-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите. Часть 2. Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, № 1. С. 68-75. Ivanova GP, Gorobets LN. Modern views on clinical-psychopathological and immuno-endocrine interactions in autoimmune thyroiditis. Part 2. Social and Clinical Psychiatry. 2011;21(1):68-75 (in Russian).
  10. Pittman QJ. A neuro-endocrine-immune symphony. *J Neuroendocrinol.* 2011 Dec;23(12):1296-7. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02176.x. PMID: 22092721.
  11. Del Rey A, Besedovsky HO. Immune-neuro-endocrine reflexes, circuits, and networks: Physiologic and evolutionary implications. *Front Horm Res.* 2017;48:1-18. doi: 10.1159/000452902. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28245448.
  12. Ветлугина Т.П., Андросова Л.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Перчаткина О.Э., Отман И.Н., Ключник Т.П. Характеристика врожденного и приобретенного иммунитета при расстройствах адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 8. С. 76-82. doi: 10.17116/jnevro202012008176. Vetlugina TP, Androsova LV, Nikitina VB, Lobacheva OA, Perchatkina OE, Otman IN, Klyushnik TP. Characteristics of innate and acquired immunity in adaptation disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(8):76-82 (in Russian).
  13. Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф. Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 59-70. Nikitina VB, Vetlugina TP, Lobacheva OA, Prokopieva VD, Lebedeva VF. Biological markers of the prognosis of the formation, course and effectiveness of therapy for mental disorders and alcohol addiction. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2023; 1 (118): 59-70. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-59-70](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-59-70) (in Russian).
  14. Андросова Л.В., Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Зозуля С.А., Отман И.Н., Белокрылова М.Ф., Ключник Т.П. Воспалительные маркеры при органических непсихотических расстройствах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123, № 3. С. 88-93. Androsova LV, Vetlugina TP, Nikitina VB, Zozulya SA, Otman IN, Belokrylova MF, Klyushnik TP. Inflammatory markers in organic nonpsychotic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(3):88-93. doi: 10.17116/jnevro202312303188 (in Russian).
  15. Шагалова Н.Я. Особенности патогенеза аутоиммунных тиреопатий. Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1 [Электронный ресурс]. Shagalova NYa. Special features of the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Modern Problems of Science and Education.* 2017. No. 1 [Electronic resource] (in Russian).
  16. De Luca R, Davis PJ, Lin HY, Gionfra F, Percario ZA, Affabris E, Pedersen JZ, Marchese C, Trivedi P, Anastasiadou E, Negro R, Incerpi S. Thyroid hormones interaction with immune response, inflammation and non-thyroidal illness syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 21;8:614030. doi: 10.3389/fcell.2020.614030. PMID: 33553149; PMCID: PMC7859329.
  17. Зуева О.М., Малахова Ю.И. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы. Омский научный вестник. 2013. № 2 (124). С. 8-12. Zueva OM, Malakhova YuI. On the pathogenesis of immune deficiency in thyroid dysfunction. *Omsk Scientific Bulletin.* 2013;2(124):8-12 (in Russian).
  18. Шарипова З.Ф., Фархутдинова Л.М. Показатели иммунологического и микроэлементного профиля и их взаимосвязь при заболеваниях щитовидной железы в зависимости от её функциональной активности. Пермский медицинский журнал. 2007. Т. XXIV, № 3. С. 57-61 Sharipova ZF, Farkhutdinova LM. Immunologic and microelement profile indices in thyroid pathology depending on its functional activity. *Perm Medical Journal.* 2007; XXIV(3):57-61 (in Russian).
  19. Борисова Т.А., Курникова И.А. Показатели иммунной регуляции в диагностике гипотиреоза. Фундаментальные исследования. 2010. № 9. С. 72-75. Borisova TA, Kurnikova IA. Indicators of immune regulation in the diagnosis of hypothyroidism. *Fundamental Research.* 2010;9:72-75 (in Russian).
  20. Кравец Е.Б., Уразова О.И., Недосекова Ю.В., Рогалева А.В. Об апоптозе лимфоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 56, № 3. С. 16-20. Kravets EB, Urazova OI, Nedosekova YuV, Rogaleva AV. Apoptosis of blood lymphocytes in autoimmune thyropathies. *Problems of Endocrinology.* 2010;56(3):16-20. doi: 10.14341/probl201056316-20 (in Russian).
  21. Плескановская А.С., Оразалиева А.М., Ламанова Д.Б. Некоторые иммуно-морфологические характеристики тиреопатологии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2022. № 9. С. 19-23. Pleskanovskaya AS, Orazalieva AM, Lamanova DB. Some immunemorphological characteristics of thyroid pathology. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2022;9:19-23. doi: 10.17513/mjpf.13434 (in Russian).
  22. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга, 2010. 288 с. Kryzhanovsky GN, Akmaev IG, Magaeva SV, Morozov SG. Neuroimmunoendocrine interactions in norm and pathology. Moscow: Medical Book, 2010:288 (in Russian).
  23. Иванова С.А. Психоэмоциональный стресс и иммунитет (обзор). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2000. № 1. С. 31-37. Ivanova SA. Psychoemotional stress and immunity (review). *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology.* 2000;1(31-37) (in Russian).

24. James KA, Stromin JJ, Steenkamp N, Combrinck MI. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 6;14:1085950. doi: 10.3389/fendo.2023.1085950. PMID: 36950689; PMCID: PMC10025564.
25. Stanton LM, Price AJ, Manning EE. Hypothalamic corticotrophin releasing hormone neurons in stress-induced psychopathology: Reevaluation of synaptic contributions. *J Neuroendocrinol*. 2023 Apr;35(4):e13268. doi: 10.1111/jne.13268. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37078436.
26. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav*. 2021 Feb;11(2):e01960. doi: 10.1002/brb3.1960. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33295155; PMCID: PMC7882157.
27. Вялова Н.М., Иванова С.А. Запрограммированная гибель лейкоцитов периферической крови в норме и при психической дезадаптации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2007. № 3 (44). С. 23-27. Vyalyova NM, Ivanova SA. Programmed death of peripheral blood leukocytes in norm and in mental maladaptation. *Siberian Medical Review*. 2007;3(44):3-27 (in Russian).
28. Патент (ru) 2310202. Способ прогнозирования течения посттравматических стрессовых расстройств / Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Семке В.Я., Епанчинцева Е.М., Якутенок Л.П. Оpubл. бюл. № 31. 10.11.2007. Patent (ru) 2310202. Method for predicting the course of post-traumatic stress disorders / Nikitina VB, Vetlugina TP, Semke VYa., Epanchintseva EM, Yakutenok LP. Published in Bulletin no. 31 of 10.11.2007 (in Russian).
29. Никитина В.Б., Казенных Т.В., Белокрылова М.Ф., Рудницкий В.А., Гарганеева Н.П., Бохан Н.А. Показатели иммунитета, тревожность и соматическая патология как факторы формирования затяжного течения панического расстройства. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021. № 3 (112). С. 20-29. Nikitina VB, Kazennykh TV, Belokrylova MF, Rudnitsky VA, Garganeeva NP, Bokhan NA. Immunity indicators, anxiety and somatic pathology as factors in the formation of a protracted course of panic disorder. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021;3(112):20-29. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3\(112\)-20-29](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3(112)-20-29) (in Russian).
30. Иванова С.А., Левчук Л.А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я. Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств. *Психиатрия*. 2010. № 3 (45). С. 18-22. Ivanova SA, Levchuk LA, Gutkevich EV, Semke VYa. Steroid and thyroid hormones: possibilities of application in predicting the course of neurotic disorders. *Psychiatry*. 2010;3(45):18-22 (in Russian).
31. Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Левчук Л.А., Вялова Н.М., Епанчинцева Е.М., Перчаткина О.Э., Лебедева В.Ф., Семке В.Я. Новая медицинская технология диагностики течения невротических расстройств на основе определения гормональных показателей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012. № 3. С. 10-11. Ivanova SA, Gutkevich EV, Levchuk LA, Vyalyova NM, Epanchintseva EM, Perchatkina OE, Lebedeva VF, Semke VYa. New medical technology for diagnosing the course of neurotic disorders based on determining hormonal indicators. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2012;3:10-11 (in Russian).
32. Куприянова И.Е., Карауш И.С., Дашиева Б.А., Никитина В.Б. Определение прогноза затяжного течения непсихотических психических расстройств, коморбидных с патологией щитовидной железы (на примере расстройства адаптации). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020. № 8. С. 32-46. Kupriyanova IE, Karaush IS, Dashieva BA, Nikitina VB. Determination of the prognosis of protracted nonpsychotic mental diseases which are comorbid with thyroid pathology (adjustment disorder as the example). *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;8:32-46. doi: 10.33920/med-01-2008-04 (in Russian).
33. Патент (ru) 2813697. Способ прогнозирования затяжного течения расстройства адаптации у женщин с гипотиреозом / Никитина В.Б., Белокрылова М.Ф., Дашиева Б.А., Гарганеева Н.П., Бохан Н.А. Оpubл. бюл. № 5. 15.02.2024. Patent (ru) 2813697. Method of predicting protracted course of adaptation disorder in women with hypothyroidism / Nikitina VB, Belokrylova MF, Dashieva BA, Garganeeva NP, Bokhan NA. Published in Bulletin no. 5 of 15.02.2024 (in Russian).

Поступила в редакцию 15.05.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727.

Белокрылова Маргарита Федоровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID S-4150-2016. Author ID Scopus 6506164731. ORCID iD 0000-0003-2497-6684. Author ID РИНЦ 272592. SPIN-код РИНЦ 8197-0723.

Гарганеева Наталья Петровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, врач-терапевт консультативно-диагностического отделения НИИ психического здоровья ТНИМЦ. ResearcherID R-3836-2016. Author ID Scopus 6507854535. ORCID iD 0000-0002-7353-7154. Author ID РИНЦ 295202. SPIN-код 5449-1169.

Рудницкий Владислав Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Researcher ID S-5745-2016. Author ID Scopus 57210415728. ORCID iD 0000-0003-1089-8793. Author ID РИНЦ 125291. SPIN-код РИНЦ 7358-7174.

Перчаткина Ольга Эрнстовна, к.м.н., заведующая отделом координации научных исследований НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID I-8664-2017. Author ID Scopus 57202383115. ORCID iD 0000-0001-5538-1304. Author ID РИНЦ 629511. SPIN-код РИНЦ 6299-0859.

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии. Researcher ID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. Author ID РИНЦ 137410. SPIN-код РИНЦ 4237-1873.

Аксенов Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий отделением пограничных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID I-9478-2017. Author ID Scopus 56897137100. ORCID iD 0000-0002-8949-6596. Author ID РИНЦ 69828. SPIN-код РИНЦ 7599-1801.

Бохан Николай Александрович – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID РИНЦ 152392. SPIN-код РИНЦ 2419-1263.

✉ Никитина Валентина Борисовна, vbnikitina@yandex.ru

UDC 616.89-008.441-044.74-055.2:577.175.44:57.083.3:616-08-035:616-089.17

For citation: Nikitina V.B., Belokrylova M.F., Garganeeva N.P., Rudnitsky V.A., Perchatkina O.E., Vetlugina T.P., Aksenov M.M., Bokhan N.A. Immunological markers for predicting the protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 19-27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-19-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-19-27)

## Immunological markers for predicting the protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism

**Nikitina V.B.<sup>1</sup>, Belokrylova M.F.<sup>1,2</sup>, Garganeeva N.P.<sup>1,2</sup>, Rudnitsky V.A.<sup>1</sup>, Perchatkina O.E.<sup>1</sup>, Vetlugina T.P.<sup>1</sup>, Aksenov M.M.<sup>1</sup>, Bokhan N.A.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Introduction.** The clinical and dynamic aspect of adjustment disorder has not been sufficiently studied. The course of this disorder is influenced by comorbid physical pathology, including thyroid disease. Associations have been established between hypothyroidism and a number of mental disorders that are masked by manifestations caused by a deficiency of thyroid hormones. This complicates the diagnosis of both endocrine and mental pathology, aggravates the course of the disease and delays the recovery period. The nervous, immune and endocrine systems function as a single complex of response to changes in the environment. The significant role of their close relationship in adjustment disorder and other nonpsychotic mental disorders is shown. The interaction between these systems determines many features of the pathogenesis of thyroid diseases, as well as the formation and course of nonpsychotic mental disorders. **Objective:** to identify immunological markers for predicting the risk of developing a protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism. **Material and Methods.** A clinical, psychopathological, hormonal and immunological examination of 58 women with adjustment disorder (ICD-10 code F43.2) and hypothyroidism was conducted. Two groups were formed: Group 1 – with disease duration from 3 weeks to 6 months (n=24); Group 2 – protracted course of adjustment disorder with disease duration from 6 months to 2 years (n=34). All patients were diagnosed with thyroid pathology. La-

boratory testing included phenotyping of immunocompetent cells by differentiation clusters using flow cytometry and determination of TSH concentration and free fractions of thyroid hormones using ELISA. All data were statistically processed. **Results.** Hypothyroidism was detected in all examined women, confirmed by determining the TSH and free fraction of thyroxine (T4) levels in the blood serum. Statistically significant differences in the content of T-lymphocyte subpopulations were established: a decrease in T-helper-inducers ( $p=0.000164$ ) and an increase in cytotoxic T-lymphocytes ( $p=0.000288$ ), as well as an increase in the number of lymphocytes with receptors for readiness for apoptosis ( $p=0.000581$ ) in women with the protracted course of adjustment disorder. These immunity indicators can be considered as markers for predicting the risk of developing the protracted course of adjustment disorder. **Conclusion.** A method for predicting the protracted course of adjustment disorder in women with hypothyroidism is proposed. This method can be widely used in medicine and health care, that will optimize psychotherapeutic and pharmacological measures in this contingent of patients.

**Keywords:** adjustment disorder, immunity, T-lymphocytes, apoptosis, hypothyroidism, women.

Received May 15, 2024

Accepted September 09, 2024

Nikitina Valentina B., D.Sc. (Medicine), Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. Author ID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727.

Belokrylova Margarita F., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy of the Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID S-4150-2016. Author ID Scopus 6506164731. ORCID iD 0000-0003-2497-6684. Author ID RSCI 272592. SPIN-code RSCI 8197-0723.

Garganeeva Natalia P., D.Sc. (Medicine), Prof., professor, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russian Federation; internist of the clinic, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID R-3836-2016. Author ID Scopus 6507854535. ORCID iD 0000-0002-7353-7154. Author ID RSCI 295202. SPIN-code RSCI 5449-1169.

Rudnitsky Vladislav A., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID S-5745-2016. Author ID Scopus 57210415728. ORCID iD 0000-0003-1089-8793. Author ID RSCI 125291. SPIN-code RSCI 7358-7174.

Perchatkina Olga E., Cand.Sc. (Medicine), Head of the Research Coordination Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID I-8664-2017. Author ID Scopus 57202383115. ORCID iD 0000-0001-5538-1304. Author ID RSCI 629511. SPIN-code RSCI 6299-0859.

Vetlugina Tamara P., D.Sc. (Biology), Prof., lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. Author ID RSCI 137410. SPIN-code RSCI 4237-1873.

Aksenov Mikhail M., D.Sc. (Medicine), Prof., Head of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID I-9478-2017. Author ID Scopus 56897137100. ORCID iD 0000-0002-8949-6596. Author ID RSCI 69828. SPIN-code RSCI 7599-1801.

Bokhan Nikolay A., academician of RAS, D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263.

✉ Nikitina Valentina B., vbnikitina@yandex.ru

УДК 616.89-008.454:575.174.015.3:615.214:616-036.66:616-089.17

Для цитирования: Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Прогнозирование эффективности фармакотерапии у больных депрессивными расстройствами на основе генетических показателей. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 28-35. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-28-35](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-28-35)

## Прогнозирование эффективности фармакотерапии у больных депрессивными расстройствами на основе генетических показателей

Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Иванова С.А.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Депрессия как полифакторное, гетерогенное заболевание предопределяется не только неблагоприятными средовыми факторами, но и воздействием многих генов, их взаимодействием между собой, что обосновывает целесообразность использования при оценке и прогнозе депрессивной симптоматики генетических методов лабораторной диагностики. **Цель:** разработка медицинской технологии прогноза ремиссии у больных депрессивными расстройствами в ходе получаемой психофармакотерапии на основе генетических показателей. **Материалы и методы.** В исследование включено 339 пациентов с депрессивными расстройствами (F32 и F33 по МКБ-10), проходивших курс лечения в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил  $49,7 \pm 11,6$  года. Тяжесть текущего депрессивного эпизода оценивалась по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-17). Оценку наличия ремиссии проводили на 28-й день терапии. Проведено выделение геномной ДНК пациентов с последующим генотипированием методом ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Разработана новая медицинская технология, в которой представлен метод прогнозирования эффективности фармакотерапии у больных депрессивными расстройствами на основе определения клинических, социально-демографических и молекулярно-генетических показателей. С применением логистической регрессии установлена статистически значимая ассоциация ремиссии с 6 полиморфизмами: rs946961, rs943190 и rs8341 гена нейрональной киназы *PIP5KA2*, rs7997012 гена рецептора серотонина *HTR2A*, rs17326429 гена рецептора серотонина *HTR2C*, rs3924999 гена *NRG1*. Наилучшие показатели чувствительности, специфичности и AUC получены для модели, включающей как генетические, так и негенетические предикторы (пол, возраст). **Заключение.** Предлагаемая медицинская технология может использоваться в практическом здравоохранении для прогнозирования ремиссии у больных депрессивными расстройствами на основе генотипирования ДНК, выделенной из крови, до начала лечения и для целенаправленного выбора и проведения индивидуальной терапевтической тактики у этой категории больных.

**Ключевые слова:** депрессия, генетика, ремиссия, полиморфизм генов, киназная система, нейротрофическая система, серотонинергическая система.

### ВВЕДЕНИЕ

Анализ результатов современных эпидемиологических исследований в отношении распространенности большого депрессивного расстройства, дистимии и биполярного аффективного расстройства показывает достаточно высокую встречаемость данных расстройств среди населения в течение жизни: 6,7, 3,6 и 0,8 на 100 человек [1]. Аффективные расстройства, в частности депрессия, являются серьезным экономическим бременем для современного общества и представляют собой причину серьезных нарушений социальной адаптации у соответствующих пациентов [2, 3]. В настоящее время молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе развития депрессии, мало изучены [4]. Проблема психофармакотерапии депрессивных расстройств является актуальным

вопросом психиатрии [5, 6, 7, 8]. Исследования механизмов антидепрессивных препаратов и разработка более эффективных терапевтических средств развиваются медленно [9]. Разработка и внедрение в клиническую практику новых фармакологических средств, их каждодневное назначение базируются на устоявшихся представлениях фармакологов и психиатров о механизмах действия препаратов. Вместе с тем остается насущной проблема недостаточной эффективности современных препаратов, когда эффект плацебо сравним с действием собственно лекарств [10]. Кроме того, клинический ответ на антидепрессивную терапию формируется не ранее чем через 2 недели [11, 12]. Согласно последним данным, около 40% пациентов с депрессией не достигают клинической ремиссии после приема антидепрессантов [8].

В настоящее время предполагается, что генетические факторы могут вносить значительный вклад в развитие депрессивных расстройств, их клинический полиморфизм и в формирование ответа на антидепрессивную психофармакотерапию [13]. По данным литературы, генетические особенности пациентов могут определять от 20 до 95% всех неблагоприятных фармакологических ответов: неэффективность лекарственных средств или нежелательные лекарственные реакции [14, 15, 16].

Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализировано подходить к выбору психотропных препаратов и режима их дозирования, а в некоторых случаях и к тактике ведения пациентов [17, 18]. Подобные подходы лежат в основе персонализированной медицины [19]. Учитывая вышесказанное, проблема прогноза эффективности антидепрессивной терапии является крайне актуальной с точки зрения ведения пациента в ходе лечения и выбора соответствующих лекарственных препаратов и режима дозирования. Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важных задач фундаментальной медицины на современном этапе.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка медицинской технологии прогноза ремиссии у больных депрессивными расстройствами в ходе получаемой психофармакотерапии на основе генетических показателей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 339 пациентов с депрессивными расстройствами (275 женщин и 64 мужчины), проходивших курс лечения в отделении аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагностическая оценка и клиническая верификация проводились врачами-психиатрами. Средний возраст пациентов составил  $49,7 \pm 11,6$  года (возрастной диапазон – от 25 до 70 лет). Исследование проводилось

в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием людей. Обязательным являлось наличие информированного согласия от пациентов на проведение лабораторного и генетического исследований и соблюдение врачебных предписаний.

Критерии включения: диагнозы «депрессивный эпизод» (F32) и «рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) в соответствии с критериями МКБ-10, повторное обращение за психиатрической помощью, возраст пациентов от 25 до 70 лет, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие сопутствующих психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ (F10-F19, МКБ-10), невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (F40-F49, МКБ-10), а также сопутствующей соматической патологии в стадии обострения, хронических воспалительных заболеваний.

Оценку тяжести текущего депрессивного эпизода выполняли с использованием шкалы депрессии Гамильтона (17-пунктный вариант, HDRS-17). Согласно количественной балльной оценке по HDRS-17, степень тяжести депрессии оценивалась как легкая (от 8 до 16 баллов), умеренная (от 17 до 23 баллов) и тяжелая (24 балла и более). Оценку наличия/отсутствия ремиссии проводили на 28-й день терапии. Значение балла по HDRS-17 менее или равное 7 интерпретировалось как наличие ремиссии. Большинство обследованных пациентов ( $n=216$ , 63,7%) достигли ремиссии, оцененной по шкале Гамильтона на 28-й день. Вместе с тем по итогам терапии у четверти пациентов ( $n=90$ , 26,5%) ремиссия отсутствовала. Социально-демографическая и клиническая характеристики обследованных пациентов с депрессивными расстройствами представлены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. Социально-демографические и клинические характеристики обследованных пациентов с депрессивными расстройствами

| Показатель                                   | Общая выборка   | Пациенты с ремиссией | Пациенты без ремиссии |
|----------------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| Пол (мужчины/женщины)                        | 64/275          | 38/178               | 17/73                 |
| Возраст, лет                                 | $49,7 \pm 11,6$ | $49,4 \pm 11,5$      | $51,3 \pm 10,3$       |
| Количество эпизодов                          | $1,5 \pm 1,9$   | $1,5 \pm 2,0$        | $1,5 \pm 2,1$         |
| Длительность заболевания, лет                | $5,1 \pm 7,3$   | $4,4 \pm 6,5$        | $6,2 \pm 8,7$         |
| Тяжесть депрессии (легкая/умеренная/тяжелая) | 11/232/33       | 9/165/16             | 1/59/17               |

Предлагаемая технология включает следующие этапы: забор биологического материала (крови натошак из вены), выделение геномной ДНК из венозной крови, генотипирование ДНК.

При поступлении пациента в клинику производилось взятие образца крови из локтевой вены в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянт

EDTA, нанесенным на внутренние стенки пробирки. Выделение геномной ДНК проводилось стандартным фенол-хлороформным микрометодом с последующим генотипированием высокоточным методом ПЦР в реальном времени с помощью наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay фирмы Life Technologies на приборе QuantStudio 5

(Applied Biosystems, США) (входит в ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ).

Методология анализа заключалась в следующем. На первом этапе проведен анализ ассоциаций генетических маркеров с фактом ремиссии по типу «случай-контроль». Анализ проводили с помощью логистической регрессии, включающей в качестве предикторов генетический полиморфизм (аддитивный эффект), пол, возраст, длительность заболевания, количество депрессивных эпизодов и тяжесть заболевания. По результатам исследования для продолжения работы были выбраны полиморфизмы,  $p$ -значение которых не превышало 0,1. Логистическую регрессию применяли для построения трех предиктивных моделей, включающих факторы: 1) генетические, социально-демографические и клинические, 2) генетические, 3) социально-демографические и клинические. Для всех трех моделей были получены предсказанные значения вероятности ремиссии и таблицы переклассификации, которые использовали для расчетов статистик чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предсказательных значений. ROC-анализ включал расчет площади под кривой чувствительности и специфичности (AUC). Все расчеты проводили в программной среде R.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

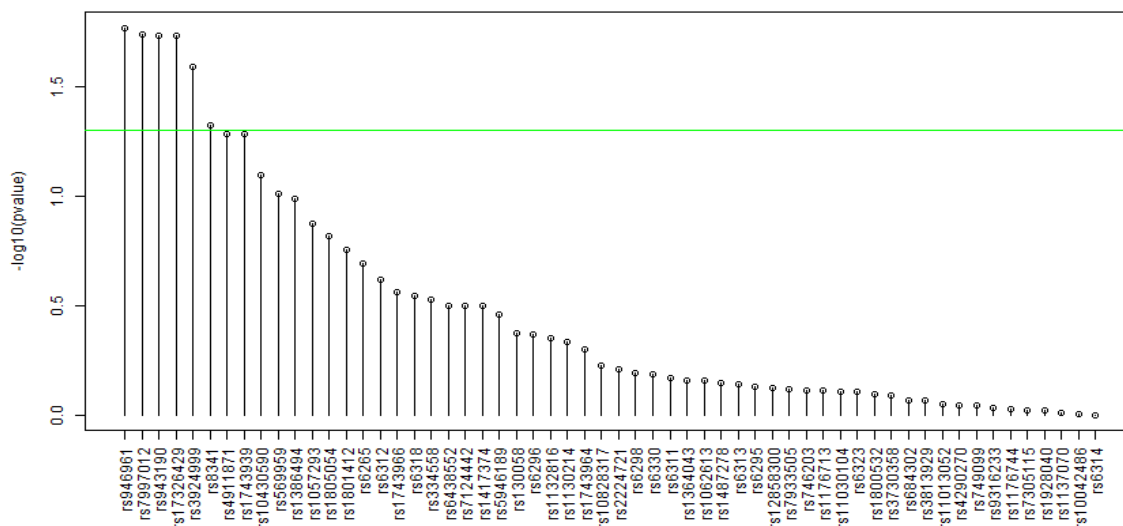
В выборке обследованных пациентов с депрессивными расстройствами социально-демографические и клинические показатели в группах с ремиссией и без ремиссии статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ), за исключением тяжести течения депрессивного расстройства. Так,

у пациентов с отсутствием ремиссии со статистически значимо ( $p = 0,004$ ) более высокой частотой зафиксировано тяжелое течение болезни (соответственно 0,22 и 0,08 у лиц без ремиссии и с ремиссией).

По заключительным результатам ассоциативных генетических исследований разработана новая медицинская технология, представляющая собой генотип-специфический подход к прогнозированию ремиссии у больных депрессивными расстройствами в ходе психофармакотерапии на основе генотипирования ДНК, выделенной из крови.

Всего было изучено 58 однонуклеотидных полиморфизмов генов трех систем: киназной (гены *PIP5K2A*, *SGK1*, *GSK3B*, *AKT1*), нейротрофической (гены *BDNF*, *NGF*, *NRG1*) и серотонинергической (гены рецепторов серотонина *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6* и генов ферментов синтеза и метаболизма серотонина *MAO-A*, *TPH1*, *TPH2*). Из рассмотрения исключили 4 полиморфных варианта (rs1743940, rs9373085, rs1800042, rs33940208) с частотой редкого аллеля менее 5% и низкой эффективностью генотипирования (<80%).

С помощью статистической модели логистической регрессии была установлена статистически значимая ( $p < 0,05$ ) ассоциация ремиссии с 6 полиморфизмами: rs946961, rs943190 и rs8341 гена нейрональной киназы *PIP5K2A*, rs7997012 гена рецептора серотонина *HTR2A*, rs17326429 гена рецептора серотонина *HTR2C*, rs3924999 гена *NRG1* (рис. 1, табл. 2).



Р и с у н о к 1. Уровень значимости ( $p$ ) ( $-\log_{10}$ ) по результатам логической регрессии для отдельных полиморфизмов. Зеленая линия соответствует номинальному уровню значимости ( $\alpha = 0,05$ )

Для выполнения дальнейшего анализа было выбрано 9 полиморфизмов,  $p$ -значение которых не превышало 0,01, а также для которых было прогенотипировано не менее 100 человек: rs946961 (ген *PIP5K2A*), rs7997012 (ген *HTR2A*), rs943190 (ген

*PIP5K2A*), rs17326429 (ген *HTR2C*), rs3924999 (ген *NRG1*), rs8341 (ген *PIP5K2A*), rs4911871 (ген *HTR2C*), rs10430590 (ген *PIP4K2A*), rs569959 (ген *HTR2C*).

**Т а б л и ц а 2. Результаты логистической регрессии и характеристика исследованных полиморфизмов**

| SNP        | Estimate | SE       | Z      | P     | OR    | LOWER | UPPER  | N   | MAF  |
|------------|----------|----------|--------|-------|-------|-------|--------|-----|------|
| rs946961   | 0,567    | 0,238    | 2,384  | 0,017 | 1,763 | 1,106 | 2,808  | 188 | 0,4  |
| rs7997012  | 0,955    | 0,405    | 2,359  | 0,018 | 2,598 | 1,175 | 5,744  | 106 | 0,5  |
| rs943190   | 0,559    | 0,237    | 2,355  | 0,019 | 1,748 | 1,098 | 2,784  | 189 | 0,47 |
| rs17326429 | 0,956    | 0,406    | 2,354  | 0,019 | 2,601 | 1,173 | 5,764  | 108 | 0,16 |
| rs3924999  | 0,679    | 0,305    | 2,227  | 0,026 | 1,971 | 1,085 | 3,581  | 134 | 0,38 |
| rs8341     | 0,554    | 0,280    | 1,981  | 0,048 | 1,741 | 1,006 | 3,012  | 188 | 0,36 |
| rs4911871  | 0,714    | 0,368    | 1,942  | 0,052 | 2,043 | 0,993 | 4,200  | 110 | 0,19 |
| rs1743939  | 1,960    | 1,010    | 1,939  | 0,052 | 7,096 | 0,979 | 51,416 | 54  | 0,1  |
| rs10430590 | 0,509    | 0,290    | 1,752  | 0,080 | 1,663 | 0,941 | 2,939  | 177 | 0,33 |
| rs569959   | 0,525    | 0,317    | 1,656  | 0,098 | 1,691 | 0,908 | 3,149  | 111 | 0,32 |
| rs1386494  | 0,940    | 0,576    | 1,632  | 0,103 | 2,561 | 0,828 | 7,921  | 112 | 0,15 |
| rs1057293  | -0,660   | 0,441    | -1,498 | 0,134 | 0,517 | 0,218 | 1,226  | 133 | 0,12 |
| rs1805054  | -0,767   | 0,536    | -1,431 | 0,152 | 0,464 | 0,162 | 1,328  | 106 | 0,18 |
| rs1801412  | 0,726    | 0,536    | 1,356  | 0,175 | 2,068 | 0,723 | 5,911  | 109 | 0,07 |
| rs6265     | -0,495   | 0,388    | -1,276 | 0,202 | 0,610 | 0,285 | 1,304  | 107 | 0,21 |
| rs6312     | 0,721    | 0,614    | 1,174  | 0,240 | 2,057 | 0,617 | 6,854  | 109 | 0,05 |
| rs1743966  | -0,325   | 0,297    | -1,095 | 0,274 | 0,723 | 0,404 | 1,293  | 156 | 0,19 |
| rs6318     | 0,556    | 0,519    | 1,072  | 0,284 | 1,744 | 0,631 | 4,821  | 111 | 0,15 |
| rs334558   | 0,852    | 0,815    | 1,046  | 0,296 | 2,344 | 0,475 | 11,577 | 53  | 0,47 |
| rs6438552  | 0,813    | 0,808    | 1,006  | 0,314 | 2,255 | 0,462 | 11,001 | 53  | 0,48 |
| rs7124442  | 0,360    | 0,358    | 1,005  | 0,315 | 1,433 | 0,710 | 2,893  | 97  | 0,29 |
| rs1417374  | -0,215   | 0,215    | -1,003 | 0,316 | 0,806 | 0,529 | 1,228  | 186 | 0,43 |
| rs5946189  | 0,484    | 0,514    | 0,942  | 0,346 | 1,622 | 0,593 | 4,438  | 108 | 0,13 |
| rs130058   | -0,406   | 0,506    | -0,803 | 0,422 | 0,666 | 0,247 | 1,795  | 99  | 0,22 |
| rs6296     | 0,305    | 0,385    | 0,792  | 0,429 | 1,357 | 0,638 | 2,887  | 112 | 0,29 |
| rs1132816  | -0,214   | 0,278    | -0,768 | 0,442 | 0,808 | 0,468 | 1,393  | 189 | 0,25 |
| rs1130214  | -0,867   | 1,182    | -0,734 | 0,463 | 0,420 | 0,041 | 4,260  | 52  | 0,26 |
| rs1743964  | -0,194   | 0,285    | -0,682 | 0,495 | 0,823 | 0,471 | 1,439  | 154 | 0,36 |
| rs10828317 | -0,149   | 0,278    | -0,537 | 0,591 | 0,862 | 0,500 | 1,484  | 184 | 0,33 |
| rs2224721  | -0,202   | 0,403    | -0,500 | 0,617 | 0,817 | 0,371 | 1,802  | 111 | 0,25 |
| rs6298     | -0,182   | 0,390    | -0,468 | 0,640 | 0,833 | 0,388 | 1,790  | 111 | 0,29 |
| rs6330     | -0,349   | 0,754    | -0,463 | 0,643 | 0,705 | 0,161 | 3,092  | 53  | 0,43 |
| rs6311     | 0,147    | 0,349    | 0,422  | 0,673 | 1,158 | 0,585 | 2,294  | 112 | 0,33 |
| rs1364043  | 0,148    | 0,367    | 0,404  | 0,687 | 1,160 | 0,565 | 2,381  | 112 | 0,26 |
| rs1062613  | -0,172   | 0,432    | -0,397 | 0,691 | 0,842 | 0,361 | 1,965  | 101 | 0,22 |
| rs1487278  | 0,135    | 0,368    | 0,367  | 0,713 | 1,145 | 0,557 | 2,354  | 111 | 0,21 |
| rs6313     | -0,124   | 0,340    | -0,364 | 0,716 | 0,884 | 0,454 | 1,721  | 109 | 0,33 |
| rs6295     | -0,119   | 0,351    | -0,339 | 0,734 | 0,888 | 0,446 | 1,765  | 110 | 0,5  |
| rs12858300 | -0,183   | 0,571    | -0,320 | 0,749 | 0,833 | 0,272 | 2,550  | 109 | 0,07 |
| rs7933505  | 0,107    | 0,348    | 0,306  | 0,759 | 1,112 | 0,563 | 2,200  | 108 | 0,39 |
| rs746203   | 0,069    | 0,231    | 0,300  | 0,764 | 1,072 | 0,681 | 1,687  | 186 | 0,47 |
| rs1176713  | -0,130   | 0,446    | -0,291 | 0,771 | 0,878 | 0,366 | 2,107  | 112 | 0,21 |
| rs11030104 | -0,106   | 0,366    | -0,289 | 0,772 | 0,900 | 0,439 | 1,842  | 102 | 0,23 |
| rs6323     | 0,083    | 0,293    | 0,284  | 0,777 | 1,087 | 0,612 | 1,929  | 110 | 0,34 |
| rs1800532  | -0,090   | 0,342    | -0,263 | 0,792 | 0,914 | 0,467 | 1,787  | 108 | 0,39 |
| rs3730358  | -0,282   | 1,184    | -0,238 | 0,812 | 0,754 | 0,074 | 7,678  | 51  | 0,15 |
| rs684302   | 0,098    | 0,514    | 0,190  | 0,849 | 1,102 | 0,403 | 3,017  | 109 | 0,15 |
| rs3813929  | 0,073    | 0,385    | 0,189  | 0,850 | 1,076 | 0,505 | 2,289  | 111 | 0,16 |
| rs11013052 | 0,051    | 0,349    | 0,147  | 0,883 | 1,053 | 0,531 | 2,088  | 132 | 0,31 |
| rs4290270  | 0,044    | 0,340    | 0,128  | 0,898 | 1,045 | 0,536 | 2,036  | 111 | 0,39 |
| rs749099   | 0,043    | 0,334    | 0,128  | 0,898 | 1,044 | 0,542 | 2,007  | 111 | 0,49 |
| rs9316233  | -0,045   | 0,462    | -0,098 | 0,922 | 0,956 | 0,386 | 2,365  | 99  | 0,21 |
| rs1176744  | 0,048    | 0,540    | 0,088  | 0,930 | 1,049 | 0,364 | 3,025  | 111 | 0,12 |
| rs7305115  | -0,025   | 0,347    | -0,073 | 0,941 | 0,975 | 0,494 | 1,924  | 112 | 0,41 |
| rs1928040  | -0,024   | 0,357    | -0,066 | 0,947 | 0,977 | 0,485 | 1,967  | 112 | 0,36 |
| rs1137070  | 0,009    | 0,285    | 0,033  | 0,974 | 1,009 | 0,577 | 1,765  | 109 | 0,35 |
| rs10042486 | -0,007   | 0,338    | -0,019 | 0,985 | 0,993 | 0,512 | 1,927  | 111 | 0,49 |
| rs6314     | -16,476  | 1386,367 | -0,012 | 0,991 | 0,000 | 0,000 | Inf    | 98  | 0,06 |

П р и м е ч а н и е. Estimate – коэффициент логистической регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента логистической регрессии, Z – значение тест-статистики, P – p-значение, OR – отношение шансов, LOWER, UPPER – нижнее и верхнее интервальные значения OR, N – количество индивидов с генотипами, MAF – частота редкого аллеля.



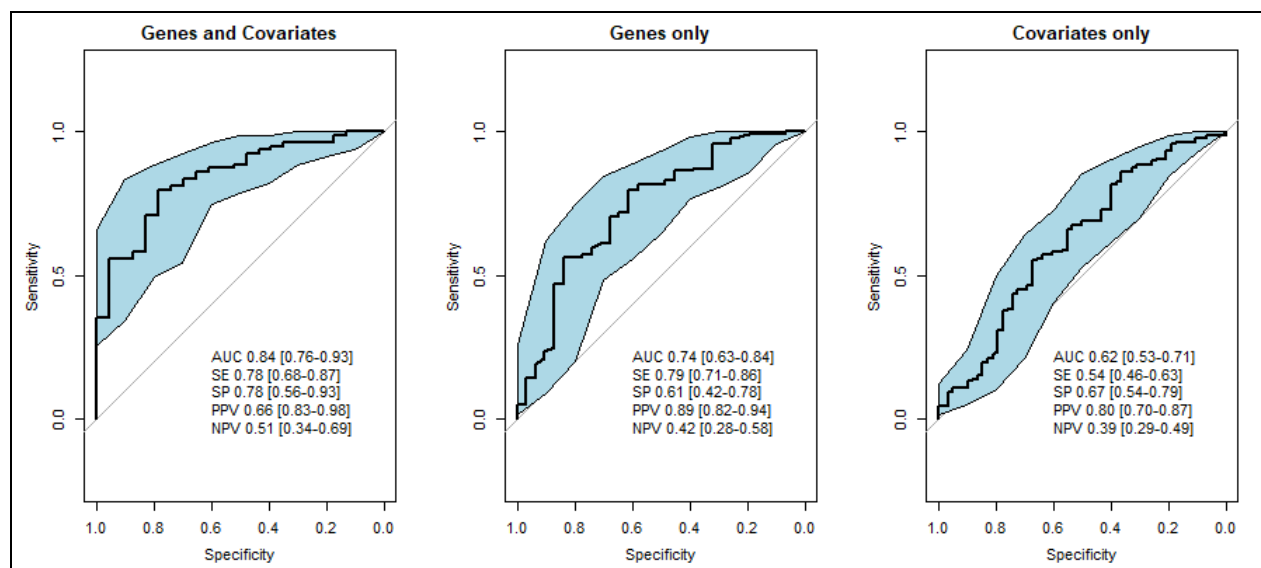
Приведенные в таблице 2 полиморфизмы упорядочены по мере возрастания р-значения. Выделено (жирным шрифтом) 9 полиморфизмов, использованных для построения диагностической модели.

Наилучшие показатели чувствительности, специфичности, ППЗ, НПЗ и AUC получены для диагностической предсказательной модели, включающей как генетические, так и негенетические предикторы (пол, возраст) (табл. 3, рис. 2).

Следующей по эффективности прогнозирования оказалась модель с генетическими факторами. Самые низкие показатели вероятного прогнозирования получены для модели, включающей только негенетические предикторы. Последнее связано с тем, что использованные при разработке модели клинические и демографические предикторы, за исключением тяжести течения, не различаются между группами пациентов с ремиссией и без таковой (табл. 1).

**Т а б л и ц а 3. Характеристики моделей предсказания вероятности ремиссии у пациентов с депрессивными расстройствами**

| Статистический показатель                           | Модель            |                         |                           |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                     | Все предикторы    | Генетические предикторы | Негенетические предикторы |
| Чувствительность                                    | 0,78 (0,68, 0,87) | 0,79 (0,71, 0,86)       | 0,54 (0,46, 0,63)         |
| Специфичность                                       | 0,78 (0,56, 0,93) | 0,61 (0,42, 0,78)       | 0,67 (0,54, 0,79)         |
| Позитивное предсказательное значение                | 0,93 (0,83, 0,98) | 0,89 (0,82, 0,94)       | 0,80 (0,70, 0,87)         |
| Негативное предсказательное значение                | 0,51 (0,34, 0,69) | 0,42 (0,28, 0,58)       | 0,39 (0,29, 0,49)         |
| Площадь под кривой чувствительности и специфичности | 0,84 (0,76, 0,93) | 0,74 (0,63, 0,84)       | 0,62 (0,53, 0,71)         |



**Р и с у н о к 2. Графики кривых чувствительности и специфичности для трех моделей предсказания вероятности ремиссии у пациентов с депрессивными расстройствами**

Предлагаемая медицинская технология может использоваться в практическом здравоохранении для прогнозирования ремиссии у больных депрессивными расстройствами на основе генотипирования ДНК, выделенной из крови, до начала лечения и для целенаправленного проведения индивидуальной терапевтической тактики у этой категории больных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования совокупного объединения генетических и негенетических предикторов для предсказания вероят-

ности ремиссии. Обобщение результатов уже проведенных исследований и продолжение исследований в этом направлении позволят установить наиболее перспективные сочетания генетических и негенетических факторов с наибольшей предсказательной способностью. Разработанная технология позволит сократить количество дней нетрудоспособности, проведенных пациентом в стационаре, за счет оказания адекватной своевременной медицинской помощи на основе генетического метода определения вероятности формирования ремиссии у больных депрессивными расстройствами.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-29-02205 «Разработка молекулярно-генетической панели депрессивных расстройств на основе полиморфизмов генов нейрональных киназ, нейротрофических белков и генов серотонинергической системы»).

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ ((протокол № 63 от 21.10.2013 г.).

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004 Feb;49(2):124-38. doi: 10.1177/070674370404900208. PMID: 15065747.
2. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012. Т. 112, № 11-2. С. 3-10. Krasnov VN. Problems of current diagnosis of depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 112(11-2):3-10 (in Russian).
3. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Суровцева А.К., Украинцев И.И., Алтынбеков К.С. Сочетание аффективных расстройств и алкогольной зависимости: клиническое значение коморбидности, социальная адаптация пациентов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022. № 4 (117). С. 14-21. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Surovtseva AK, Ukraintsev II, Altynbekov KS. Combination of mood disorders and alcohol dependence: clinical significance of comorbidity, social adaptation of patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):14-21. doi:10.26617/1810-3111-2022-4(117)-14-21 (in Russian).
4. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Репин А.Н., Нонка Т.Г. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения. *Сибирский медицинский журнал*. 2018. Т. 33, № 3. С. 86-92. Schastnyy ED, Simutkin GG, Lebedeva EV, Yakovleva AL, Losenkov IS, Repin AN, Nonka TG. Clinical, dynamic and biological aspects of polymorphism and the effectiveness of treatment for mood disorders. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(3):86-92. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-3-86-92 (in Russian).
5. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23879318.
6. Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(2):76-95. doi: 10.3109/15622975.2014.1001786. PMID: 25677972.
7. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф., Репин А.Н., Нонка Т.Г., Иванова С.А. Клинико-биологические факторы полиморфизма и эффективности терапии аффективных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016. № 4 (93). С. 26-32. Schastnyy ED, Simutkin GG, Lebedeva EV, Yakovleva AL, Losenkov IS, Levchuk LA, Sergienko TN, Muslimova EF, Repin AN, Nonka TG, Ivanova SA. Clinical and biological factors of polymorphism and the effectiveness of therapy for affective disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2016;4(93):26-32 (in Russian).
8. Cuijpers P, Stringaris A, Wolpert M. Treatment outcomes for depression: challenges and opportunities. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov;7(11):925-927. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30036-5. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32078823.
9. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012 Oct 5;338(6103):68-72. doi: 10.1126/science.1222939. PMID: 23042884; PMCID: PMC4424898.
10. Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2018. 199 с. Ivanova SA, Losenkov IS, Levchuk LA, Boiko AS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA. Depressive disorders: hypotheses of pathogenesis and potential biological markers. Novosibirsk: Publishing House Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018:199 (in Russian).
11. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Sep;21(3):166-176.

- doi: 10.1080/13651501.2017.1306082. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28367707.
12. Loonen AJM, Ochi T, Geers LM, Simutkin GG, Bokhan NA, Touw DJ, Wilffert B, Kornetov AN, Ivanova SA. A new paradigm to indicate antidepressant treatments. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Dec 10;14(12):1288. doi: 10.3390/ph14121288. PMID: 34959688; PMCID: PMC8705982.
  13. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics and Depression: A Critical Perspective. *Psychiatry Investig*. 2019 Sep;16(9):645-653. doi: 10.30773/pi.2019.06.16. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31455064; PMCID: PMC6761796.
  14. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Изд-во МИА, 2004. 303 с. Seredenin SB. Lectures on pharmacogenetics. Moscow: Publishing House "Medical Information Agency", 2004:303 (in Russian).
  15. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):538-49. doi: 10.1056/NEJMr020526. PMID: 12571262.
  16. Kalow W. A pharmacogeneticist's look at drug effects and the drug development process: an overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jul;6(8):1299-303. doi: 10.1517/14656566.6.8.1299. PMID: 16013980.
  17. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В.Г. Кукеса, В.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. VG Kukes, VP Bochkov, eds. M.: GEOTAR-Media, 2007:248 (in Russian).
  18. Иванова С.А. Фармакогенетические подходы к персонализированной антипсихотической терапии больных шизофренией. *Психиатрия*. 2016. № 1 (69). С. 64-65. Ivanova SA. Pharmacogenetic approaches to personalized antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *Psychiatry*. 2016;1(69):64-65 (in Russian).
  19. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmüller J. Pharmacogenetics – based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Aug;4(8):639-47. doi: 10.1038/nrd1801. PMID: 16056390.

Поступила в редакцию 28.03.2024  
Утверждена к печати 09.09.2024

Вялова Наталья Михайловна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 3214-2623. ResearcherID F-4046-2017. Scopus Author ID 36169533900. ORCID iD 0000-0001-6464-6474.

Симуткин Герман Геннадьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аффективных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 4372-4950. ResearcherID I-9405-2017. Scopus Author ID 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. ggsimutkin@gmail.com

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН. SPIN-код РИНЦ 5776-1365. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com



Вялова Наталья Михайловна, Natarakitina@yandex.ru

UDC 616.89-008.454:575.174.015.3:615.214:616-036.66:616-089.17

For citation: Vyalova N.M., Simutkin G.G., Ivanova S.A. Predicting the effectiveness of pharmacotherapy in patients with depressive disorders based on genetic parameters. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 28-35. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-28-35](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-28-35)

## Predicting the effectiveness of pharmacotherapy in patients with depressive disorders based on genetic parameters

**Vyalova N.M., Simutkin G.G., Ivanova S.A.**

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Introduction.** Depression as a multifactorial, heterogeneous disease is determined not only by unfavorable environmental factors, but also by the impact of many genes, their mutual influence, which justifies the expediency of using genetic methods of laboratory diagnostics in the assessment and prognosis of depressive symptoms. **Objective:** to develop a medical technology for predicting the remission in patients with depressive disorders under psychopharmacotherapy based on genetic indicators. **Materials and Methods.** The study included 339 patients with depressive disorders (F32 and F33 according to ICD-10), undergoing treatment at the clinic of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. The mean age of patients was  $49.7 \pm 11.6$  years. The severity of the current depressive episode was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17). The presence of remission was assessed by day 28 of the therapy. Genomic DNA of patients was isolated with subsequent genotyping using real-time PCR. **Results.** A new medical technology was developed that introduced a method for predicting the effectiveness of pharmacotherapy in patients with depressive disorders based on the determination of clinical, sociodemographic and molecular genetic indicators. Using logistic regression, a statistically significant association of remission with 6 polymorphisms was established: rs946961, rs943190 and rs8341 of the neuronal kinase gene *PIP5KA2*, rs7997012 of the serotonin receptor gene *HTR2A*, rs17326429 of the serotonin receptor gene *HTR2C*, rs3924999 of the *NRG1* gene. The best sensitivity, specificity and AUC were obtained for the model including both genetic and non-genetic predictors (gender, age). **Conclusion.** The proposed medical technology can be used in practical healthcare to predict remission in patients with depressive disorders based on genotyping of DNA isolated from blood at baseline and for the targeted selection and implementation of individual therapeutic tactics in this category of patients.

**Keywords:** depression, genetics, remission, gene polymorphism, kinase system, neurotrophic system, serotonergic system.

Received March 28, 2024

Accepted September 09, 2024

Vyalova Natalia M., Cand. Sc. (Biology), senior researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation SPIN-code RSCI 3214-2623. ResearcherID F-4046-2017. Scopus Author ID 36169533900. ORCID iD 0000-0001-6464-6474.

Simutkin German G., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4372-4950. ResearcherID I-9405-2017. Scopus Author ID 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. [ggsimutkin@gmail.com](mailto:ggsimutkin@gmail.com)

Ivanova Svetlana A., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5776-1365. Researcher ID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. [ivanovaniipz@gmail.com](mailto:ivanovaniipz@gmail.com)

✉ Vyalova Natalia M., [Natarakitina@yandex.ru](mailto:Natarakitina@yandex.ru)

# КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.895.87-044.74:615.214(083.13)

Для цитирования: Озорнин А.С., Платонова А.А., Гармаева А.Т., Новикова А.С., Сахаров А.В. Изучение приверженности к терапии у пациентов с шизофренией в зависимости от длительности заболевания и его клинических проявлений. Результаты оригинального исследования. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 36-44. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-36-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-36-44)

## Изучение приверженности к терапии у пациентов с шизофренией в зависимости от длительности заболевания и его клинических проявлений. Результаты оригинального исследования

**Озорнин А.С., Платонова А.А., Гармаева А.Т., Новикова А.С., Сахаров А.В.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России  
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Существенное число пациентов с шизофренией не принимают рекомендуемые им лекарственные препараты в связи с субъективной непереносимостью терапии, негативным отношением к лекарствам, не критичностью к состоянию, при этом несоблюдение режима лечения приводит к ухудшению течения психического расстройства. Имеющиеся на сегодняшний день данные о связи комплаенса с клиническими симптомами шизофрении, особенностями её течения являются разрозненными и противоречивыми, поэтому необходимы дальнейшие исследования приверженности к лечению в зависимости от клинических проявлений заболевания. **Цель:** изучение приверженности к терапии у пациентов с шизофренией в зависимости от длительности психического расстройства и его основных клинических симптомов. **Материал и методы.** В исследование было включено 48 пациентов с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F20.0), средний возраст составил 33±8 лет. Все пациенты до включения в исследование получали антипсихотическую терапию в течение 6 недель. В работе были применены клиничко-психопатологический, психометрический и статистический методы. Для оценки симптомов шизофрении, выраженности тревоги и нарушений когнитивных функций использовались психодиагностические опросники: шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS), шкала Гамильтона (HARS), Монреальская когнитивная шкала (MoCA). Изучение приверженности к терапии проводилось при помощи Российского универсального опросника количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). **Результаты.** Установлено, что только у 27,1% пациентов с шизофренией имела высокая приверженность к лечению, в данной группе больных преобладали лица с длительностью заболевания до 5 лет и ведущей галлюцинаторно-параноидной симптоматикой в клинике психоза, при этом наличие параноидного или аффективно-параноидного синдрома снижало приверженность к терапии. У больных шизофренией с длительностью расстройства более 5 лет зафиксирована положительная корреляционная зависимость между приверженностью к лечению и суммой баллов по Монреальской когнитивной шкале. **Заключение.** Таким образом, у пациентов с шизофренией с давностью заболевания до 5 лет приверженность к терапии зависит от клинических проявлений перенесенного психоза, а у больных с длительностью психического расстройства более 5 лет – от выраженности нарушений когнитивных функций.

**Ключевые слова:** шизофрения, антипсихотики, приверженность к лечению, комплаенс, универсальный опросник количественной оценки приверженности.

### ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – это хроническое психическое расстройство, которое более чем в половине случаев имеет неблагоприятное течение и приводит к инвалидизации пациентов молодого трудоспособного возраста [1]. В настоящее время основным

методом лечения шизофрении является психофармакотерапия, которая позволяет не только успешно купировать психотические симптомы и предотвращать рецидивы психического заболевания, но и способствует сохранению социального функционирования и качества жизни пациентов [2, 3].

В то же время эффективность терапии в значительной степени зависит от приверженности больных назначенному им лечению [4]. По данным разных авторов, до 30-80% пациентов с шизофренией не принимают рекомендуемые им лекарственные препараты [4, 5, 6, 7]. В свою очередь, несоблюдение режима лечения у 77-90% больных шизофренией приводит к ухудшению течения заболевания, что проявляется рецидивом психотических расстройств, формированием резистентных труднокурабельных психопатологических феноменов, повышением риска появления агрессивного и суицидального поведения [6, 8]. Помимо этого, увеличение частоты госпитализаций в психиатрические стационары повышает затраты системы здравоохранения на оказание медицинской помощи [8].

Очевидно, что у больных шизофренией приверженность к медикаментозному лечению может быть обусловлена множеством факторов [9]. В литературе приводятся факторы, связанные с самим пациентом (пол, возраст, социальное положение, наличие и характер сопутствующих заболеваний, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами), терапией (эффективность и побочные эффекты препаратов, сложность режима приема лекарственных средств, стоимость лечения), социальным окружением, доступностью и качеством психиатрической помощи [4, 6]. При этом на комплаенс могут оказывать влияние также клинические проявления самого психического расстройства. Установлено, что галлюцинаторные, бредовые и аффективные переживания у больных шизофренией могут уменьшать их приверженность к терапии [4]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные о связи комплаенса с клиническими симптомами шизофрении, особенностями её течения являются разрозненными и противоречивыми. Исходя из этого, исследование приверженности к лечению у пациентов с шизофренией является своевременным и актуальным.

#### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучение приверженности к терапии у пациентов с шизофренией в зависимости от длительности психического расстройства и его основных клинических симптомов.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование было проведено на базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского», в которой получают стационарную психиатрическую помощь лица, проживающие на территории Забайкальского края. Изучение приверженности к терапии происходило после купирования острой психотической симптоматики в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартом медицинской помощи взрослым при шизофрении.

От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: 1) диагноз «Параноидная шизофрения» (F20.0), выставленный на основании критериев МКБ-10, 2) возраст пациентов 18-50 лет, 3) период терапии антипсихотиками первого (АПП) или второго (АВП) поколения в течение 6 недель, 4) купирование острых проявлений психотических расстройств, 5) согласие обследуемого на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: 1) присутствие острых психотических расстройств (общий балл по шкале PANSS более 80), 2) наличие проявлений острого или обострения хронического соматического заболевания, 3) перенесенные в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, менингит, энцефалит, опухолевое образование головного мозга, 4) злоупотребление алкоголем или употребление психоактивных веществ с наличием признаков синдрома зависимости, 5) отказ обследуемого от участия в исследовании.

Согласно вышеописанным критериям в исследовательскую выборку сплошным методом было включено 48 пациентов, из которых 27 были мужского пола, 21 – женского. Средний возраст больных составил  $33 \pm 8$  лет.

Среди всех обследуемых пациентов 18 являлись городскими жителями, что составило 37,5% от всего количества больных. Большинство пациентов ( $n=30$ , 62,5%) являлись жителями сельских районов Забайкальского края. Неполное среднее образование имели 43,8% ( $n=21$ ), среднее – 45,8% ( $n=22$ ), высшее – 10,4% ( $n=5$ ) пациентов.

В работе были применены методы: клинико-психопатологический, психометрический и статистический. Клинико-психопатологический метод заключался в подробном изучении анамнестических данных, полученных из беседы с пациентом и при выкопировке из медицинской документации. Детально исследовались особенности протекания инициального периода, возраст начала и клинические проявления манифестации психического расстройства, клинические характеристики повторных обострений заболевания, частота госпитализаций за последний год. На основании анамнестических сведений и выявленных клинических симптомов определялись критерии для установления диагноза параноидной шизофрении по МКБ-10.

Для оценки тяжести психопатологических симптомов использовалась шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS). Применение шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale –

HARS) позволяло количественно определять выраженность тревоги. Нарушения когнитивных функций у пациентов выявлялись при помощи Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), применение которой может быть чувствительным и быстрым методом скрининга нейрокогнитивного дефицита при шизофрении [10].

Изучение приверженности к терапии проводилось с использованием Российского универсального опросника количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Этот опросник был разработан в 2008 г. для изучения приверженности к терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией. В последующем он был усовершенствован с целью универсального применения. Анкета опросника содержит 25 вопросов с вариантами ответов. При математической обработке результатов рассчитываются показатели, представленные в процентах: приверженность к лекарственной терапии (Cd), приверженность к медицинскому сопровождению (Cm), приверженность к модификации образа жизни (Cc).

На основе указанных параметров интегральный показатель приверженности к лечению (C) вычисляется по формуле:  $C = (Cm + 2Cc + 3Cd) \div 6$ , где C – приверженность к лечению, выраженная в процентах (%), Cm – приверженность к медицинскому сопровождению, выраженная в процентах (%), Cc – приверженность к изменению образа жизни, выраженная в процентах (%), Cd – приверженность к лекарственной терапии, выраженная в процентах (%). Высокий уровень приверженности к терапии определяется при значениях показателя приверженности к лечению (C) 76% и больше, средний уровень – при C, равном 51-75%, низкий – при C, равном 50% и меньше [11].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2021 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Поскольку не все изучаемые показатели подчинялись нормальному закону распределения, применялись непараметрические методы статистической обработки данных. Описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля). Сравнение медиан двух независимых выборок производилось при помощи U-критерия Манна-Уитни, а при сопоставлении медиан трех независимых выборок применялись критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ . При оценке связи между количественными признаками

ми использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значимым считался результат  $r > 0,3$  при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что наследственность была психопатологически отягощена у 23 пациентов (47,9%), при этом у 11 больных (22,9%) близкие родственники страдали шизофренией. Длительность заболевания до 1 года была выявлена у 9 пациентов (18,75%), у такого же числа больных обнаружена продолжительность болезни от 1 до 5 лет, у 30 пациентов (62,5%) протяженность психического расстройства превышала 5 лет. При этом первый психотический эпизод наблюдался у 8 больных (16,7%), второй – у 10 (20,8%), а у 30 пациентов (62,5%) настоящая госпитализация была обусловлена возникновением третьего или более острого психотического состояния. За последний год 28 больных (58,3%) получали стационарное лечение впервые, 20 пациентов (41,7%) – 2 и более раз.

Клиника психопатологических расстройств у 28 больных (58,3%) была представлена галлюцинозными-бредовой симптоматикой, у 20 (41,7%) – параноидным или аффективно-параноидным синдромом. У 34 пациентов (70,8%) улучшение психического состояния и купирование острых психотических расстройств произошло на фоне терапии антипсихотиком первого поколения, у 14 (29,2%) – при лечении антипсихотиком второго поколения.

По данным психометрической оценки психического состояния обследуемых пациентов установлено, что общий балл по шкале PANSS составил 64 (53; 73), сумма позитивных симптомов – 12 (10; 14) баллов, негативных симптомов – 24 (17; 28) балла, общих симптомов – 28 (23; 34) баллов. Уровень тревожного состояния по шкале HARS составлял 8,5 (5; 13) балла (легкая степень тревожности), когнитивные функции по шкале MoCA – 20,5 (18; 24) балла (умеренные когнитивные нарушения).

Интерпретация результатов опросника КОП-25 позволила установить, что высокая приверженность к лечению имела только у 13 пациентов (27,1%), у 19 (39,6%) и 16 (33,3%) уровни приверженности к терапии были определены как средний и низкий соответственно. Рассчитанные показатели количественной оценки приверженности к лечению были представлены следующим образом: Cd (приверженность к лекарственной терапии) – 63,3% (44,4; 83,3), Cm (приверженность к медицинскому сопровождению) – 63% (55,6; 78), Cc (приверженность к модификации образа жизни) – 48,3% (38,3; 69,4). На основании полученных результатов был рассчитан интегральный показатель C (приверженность к лечению), который составил 59,7% (46,8; 74,9).

При оценке количественных показателей опросника КОП-25 выявлено, что у мужчин показатель Cd (приверженность к лекарственной терапии) был статистически значимо ( $p=0,019$ ) ниже, чем у женщин – 56,2% (35; 72,2) против 77,7% (59,2; 91,8). Сравнительный анализ остальных исследуемых параметров (Cm, Cc, C) между пациентами мужского и женского полов показал, что статистически они не различались ( $p>0,05$ ).

Изучаемые количественные показатели (Cd, Cm, Cc, C) по КОП-25 не имели статистических различий у пациентов, проживающих в городских или сельских районах края ( $p>0,05$ ), и не зависели от уровня образования ( $p>0,05$ ). Интегративный показатель C (приверженность к лечению) у пациентов, получавших терапию АПП, составил 61,8% (47,9; 79,1), а у больных, принимавших АВП – 62,2% (46,8; 73,6), следовательно, между группами пациентов, получавших разные виды антипсихотической терапии, статистически значимых отличий не установлено ( $p=0,777$ ). Остальные количественные показатели (Cd, Cm, Cc) между этими группами больных также статисти-

чески значимо не различались ( $p>0,05$ ). Закономерно, что более низкие показатели приверженности к лечению (Cd, Cm и C) обнаружены у пациентов, которые имели 2 обострения и более в течение года, по сравнению с больными, перенесшими 1 психотический эпизод за этот период времени ( $p=0,005$ ,  $p=0,019$  и  $p=0,005$ ).

При анализе приверженности к лечению в зависимости от длительности заболевания для усиления мощности выборки пациенты с продолжительностью заболевания до года и от 1 года до 5 лет были объединены в общую группу. Таким образом, сравнительный анализ количественных показателей выполнен между пациентами двух групп – с давностью заболевания 0-5 лет и более 5 лет (табл. 1). Установлено, что показатели приверженности к лечению (Cd, Cm и C) у больных с продолжительностью болезни 0-5 лет имели статистически значимо более высокие значения, чем у пациентов с продолжительностью психического расстройства свыше 5 лет ( $p=0,017$ ,  $p=0,047$  и  $p=0,032$ ).

**Т а б л и ц а 1. Показатели приверженности к лечению у больных шизофренией с различной давностью заболевания**

| Показатель | 0-5 лет (n=18)    | Более 5 лет (n=30) | p            |
|------------|-------------------|--------------------|--------------|
| Cd         | 80,3 (61,3; 90,2) | 57,0 (36,7; 72,2)  | <b>0,017</b> |
| Cm         | 72,2 (58,8; 86,7) | 60,0 (46,7; 77,8)  | <b>0,047</b> |
| Cc         | 56,4 (42,0; 73,3) | 48,3 (33,2; 66,7)  | 0,241        |
| C          | 70,6 (59,7; 82,4) | 56,6 (44,0; 70,7)  | <b>0,032</b> |

Примечание: n – число обследованных, p – уровень статистической значимости различий между клиническими группами (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

При исследовании приверженности к лечению в соответствии с ведущим психопатологическим синдромом обнаружено, что у пациентов с длительностью заболевания 0-5 лет, имевших галлюцинаторно-параноидную симптоматику, показатели приверженности к терапии (Cd и C) были статистически значимо ( $p=0,015$  и  $p=0,042$ ) более высокими по сравнению с больными, у которых в клинической структуре параноидной шизофре-

нии встречались бредовые или аффективно-параноидные переживания. Вместе с тем в группе пациентов с давностью психического расстройства более 5 лет изучаемые показатели приверженности к терапии (Cd, Cm, Cc, C) не имели статистически значимых отличий в зависимости от ведущего психопатологического синдрома ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

**Т а б л и ц а 2. Показатели приверженности к лечению у больных шизофренией в зависимости от ведущего психопатологического синдрома и длительности заболевания**

| Показатель | Длительность заболевания 0-5 лет                   |                                                | Длительность заболевания более 5 лет                |                                           |
|------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|            | Параноидный, аффективно-параноидный синдромы (n=9) | Галлюцинаторно-параноидный синдром (n=9)       | Параноидный, аффективно-параноидный синдромы (n=11) | Галлюцинаторно-параноидный синдром (n=19) |
| Cd         | 61,3 (44,4; 74,7)                                  | 90 (83,3; 93,3), <b><math>p=0,015</math></b>   | 55,6 (36,7; 72,2)                                   | 57,8 (46,2; 72,2), $p=0,949$              |
| Cm         | 63,2 (58,5; 72,2)                                  | 86,7 (61,3; 93,4), $p=0,105$                   | 66,4 (55,6; 77,8)                                   | 59,3 (40; 64,4), $p=0,449$                |
| Cc         | 43,2 (38,6; 74,2)                                  | 64,4 (43,4; 73,3), $p=0,643$                   | 50,7 (42; 66,7)                                     | 45,2 (30; 63,6), $p=0,431$                |
| C          | 57,5 (45,8; 71,3)                                  | 81,1 (63,2; 85,6), <b><math>p=0,042</math></b> | 53,1 (44; 69,7)                                     | 57,6 (47,4; 67,7), $p=0,729$              |

Примечание: n – число обследованных, p – уровень статистической значимости различий между клиническими группами (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.



При проведении корреляционного анализа в общей группе пациентов и у больных с длительностью заболевания 0-5 лет не было выявлено статистически значимых корреляционных взаимосвязей между показателями приверженности к лечению (Cd, Cm, Cc, C) и количественными оценками по шкалам PANSS, HARS и MoCA. В то же время у больных с продолжительностью

параноидной шизофрении более 5 лет обнаружены средние отрицательные корреляции между показателями приверженности к лечению (C, Cd) и баллами по шкале HARS, а также зафиксирована положительная корреляционная зависимость средней силы между показателем приверженности к лечению (Cc) и суммой баллов по шкале MoCA (табл. 3).

**Таблица 3. Результаты корреляционного анализа между показателями приверженности к лечению и баллами по шкалам HARS и MoCA у пациентов с шизофренией длительностью заболевания более 5 лет (n=30)**

| Показатель приверженности к терапии | Оценка по клинической шкале | Коэффициент корреляции (Спирмена) | p              |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Cd                                  | HARS                        | -0,6                              | <b>p=0,005</b> |
| C                                   | HARS                        | -0,5                              | <b>p=0,016</b> |
| Cc                                  | MoCA                        | 0,4                               | <b>p=0,036</b> |

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В собственную выборку исследования были включены пациенты с параноидной шизофренией обоих полов, имеющие разные уровни образования, сроки длительности заболевания, ведущие психопатологические синдромы. Перед включением в исследование больные в течение 6 недель получали терапию АПП или АВП по поводу появления или возобновления острой психотической симптоматики, вследствие чего острые психотические расстройства у них были купированы (медиана суммы баллов позитивных симптомов по шкале PANSS составила 12, общий балл – 64). При обследовании у пациентов регистрировались низкий уровень тревоги (медиана суммы баллов по шкале HARS – 8,5) и признаки умеренного нейркогнитивного дефицита (медиана суммы баллов по шкале MoCA – 20,5).

Установлено, что только у 27,1% больных отмечалась высокая приверженность к лечению, что соответствует литературным данным по материалам обследования китайской выборки больных шизофренией [7]. Показатель, характеризующий приверженность к лекарственной терапии (Cd), у женщин имел более высокие значения, чем у мужчин. Аналогичные данные получены при обследовании выборки из 209 больных шизофренией – жителей северо-восточной Нигерии, где женщины продемонстрировали более высокую приверженность к лечению [12].

Мы предполагали, что больший образовательный уровень может способствовать лучшему пониманию пациентами характера и тяжести своего заболевания и тем самым оказывать положительное влияние на комплаенс. Тем не менее по результатам проведенного нами исследования не было установлено различий в приверженности к терапии у больных шизофренией в зависимости от уровня полученного образования. Это согласу-

ется с рядом аналогичных зарубежных исследований [3, 7, 13]. Мы также не обнаружили статистически значимых отличий в приверженности к лечению у пациентов, получавших АПП или АВП, а также не зарегистрировали корреляционные зависимости между уровнем комплаенса и оценками симптомов по шкале PANSS. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Так, китайские исследователи при изучении приверженности к терапии у 217 больных шизофренией, получавших лечение в стационаре, не выявили корреляционные взаимосвязи между комплаенсом и позитивными, негативными и общими психопатологическими симптомами по шкале PANSS [7]. Согласно данным поперечного исследования, у пациентов с шизофренией в Уганде наблюдается одинаковая частота отказа от приема АПП и АВП [14]. Однако приводятся убедительные доказательства улучшения комплаенса при переводе больных шизофренией на терапию АВП пролонгированного действия [15, 16].

По данным зарубежных авторов, небольшая продолжительность шизофрении ассоциирована с низким комплаенсом [3, 7]. Вместе с тем нами установлено, что у пациентов с параноидной шизофренией с длительностью заболевания 0-5 лет показатели приверженности к лекарственной терапии (Cd), приверженности к медицинскому сопровождению (Cm) и интегральный показатель приверженности к лечению (C) были значительно выше, чем у пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет. Такое несоответствие полученных данных с результатами ранее проведенных исследований может быть объяснено малочисленностью собственной выборки, разнородностью обследованных клинических групп, использованием различных методик для оценки приверженности к лечению.

Нами выявлено, что пациенты с длительно-стью психического расстройства 0-5 лет, имеющие в клинике параноидный или аффективно-параноидный синдром, были менее привержены терапии, чем больные с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой. Вероятно, это обусловлено тем, что у пациентов со стойкими, систематизированными бредовыми переживаниями приверженность к терапии ниже [4]. Кроме того, представлены данные, что быстрое купирование психотических расстройств ассоциировано с хорошим комплаенсом [17]. В собственном исследовании у пациентов с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой редукция психотических расстройств происходила быстрее, чем у больных с параноидным и аффективно-параноидным синдромами. По литературным источникам, нарушения нейрокогнитивных функций у больных шизофренией связаны с низким комплаенсом [18]. Результаты проведенного нами корреляционного анализа также позволяют сделать предположение, что у пациентов с шизофренией с продолжительностью психического расстройства более 5 лет низкая приверженность к терапии дополнительно может быть детерминирована выявленным нейрокогнитивным дефицитом.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Общеизвестно, что больные шизофренией нуждаются в непрерывном и длительном лечении, при этом эффективность психофармакотерапии в значительной степени зависит от соблюдения пациентами предписанного им режима приема лекарственных препаратов. По данным литературы и результатам настоящего исследования, у больных шизофренией отмечается низкая приверженность к терапии. Вместе с тем нами обнаружено, что приверженность к лечению зависит от длительности психического расстройства, ведущего психопатологического синдрома и нейрокогнитивного дефицита. Так, меньшая приверженность к лечению наблюдалась у пациентов с длительно-стью психического расстройства более 5 лет, что, возможно, было обусловлено выраженной нарушением когнитивных функций. Кроме того, больные с давностью заболевания до 5 лет с параноидной и аффективно-параноидной симптоматикой были менее привержены терапии по сравнению с пациентами с ведущим галлюцинаторно-параноидным синдромом. Исходя из этого, данные категории пациентов нуждаются в дополнительных мероприятиях, повышающих приверженность к лекарственной терапии: использование АПП и АВП пролонгированного действия, проведение когнитивно-поведенческой психотерапии, включение в психообразовательные программы не только самих больных, но и их близких родственников [19, 20, 21].

Ограничения настоящего исследования: малочисленность выборки, использование одного опросника для оценки приверженности к лечению, отсутствие последующего анализа приверженности к терапии на амбулаторном этапе.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование выполнено по основному плану НИР ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### **СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА, «Правилам клинической практики в РФ», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г., и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 117 от 10.11.2021 г.).

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Fakorede OO, Ogunwale A, Akinhanmi AO. Disability among patients with schizophrenia: A hospital-based study. *Int J Soc Psychiatry*. 2020 Mar; 66(2):179-187. doi: 10.1177/0020764019894608. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31885321.
2. Ishigooka J, Nakagome K, Ohmori T, Iwata N, Inada K, Iga JI, Kishi T, Fujita K, Kikuchi Y, Shichijo T, Tabuse H, Koretsune S, Terada H, Terada H, Kishimoto T, Tsutsumi Y, Kanda Y, Ohi K, Sekiyama K. Discontinuation and remission rates and social functioning in patients with schizophrenia receiving second-generation antipsychotics: 52-week evaluation of JUMPs, a randomized, open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Jan;76(1):22-31. doi: 10.1111/pcn.13304. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34626144; PMCID: PMC9299006.
3. Mohammed F, Geda B, Yadeta TA, Dessie Y. Antipsychotic medication non-adherence and factors associated among patients with schizophrenia in eastern Ethiopia. *BMC Psychiatry*. 2024 Feb 7;24(1):108. doi: 10.1186/s12888-024-05554-0. PMID: 38326836; PMCID: PMC10851518.
4. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, González-Pinto A. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: A systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Aug; 36(4):355-71. doi: 10.1097/JCP.0000000000000523. PMID: 27307187; PMCID: PMC4932152.
5. Li IH, Hsieh WL, Liu WI. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of adherence therapy and its treatment duration in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Patient Preference Adherence*. 2023 Mar 21;17:769-780. doi: 10.2147/PPA.S401650. PMID: 36974078; PMCID: PMC10039634.

6. Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and associated factors among adult patients with major psychiatric disorders: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Jan 22;7(1):10. doi: 10.1186/s13643-018-0676-y. PMID: 29357926; PMCID: PMC5778728.
7. Yu W, Tong J, Sun X, Chen F, Zhang J, Pei Y, Zhang T, Zhang J, Zhu B. Analysis of medication adherence and its influencing factors in patients with schizophrenia in the Chinese institutional environment. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 29;18(9):4746. doi: 10.3390/ijerph18094746. PMID: 33946836; PMCID: PMC8125059.
8. Eticha T, Teklu A, Ali D, Solomon G, Alemayehu A. Factors associated with medication adherence among patients with schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0120560. doi: 10.1371/journal.pone.0120560. PMID: 25816353; PMCID: PMC4376899.
9. Karabulut B, Uslu E. Schizophrenia and medication adherence: Associated factors. *Arch Psychiatr Nurs*. 2024 Apr;49:47-54. doi: 10.1016/j.apnu.2024.01.015. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38734454.
10. Daderwal MC, Sreeraj VS, Suhas S, Rao NP, Venkatasubramanian G. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a screening tool for evaluation of cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2022 Oct;316:114731. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114731. Epub 2022 Jul 17. PMID: 35926360.
11. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. Т. 27, № 1. С. 74-78. Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(1):74-78 (in Russian).
12. Shettima F, Sheikh T, Wakil M, Wakama I, Abdulaziz M, Rabbebe I. Prevalence and predictors of medication adherence among patients with schizophrenia in Maiduguri, Northeastern Nigeria. *West Afr J Med*. 2023 Nov 10;40(11 Suppl 1):S21-S22. PMID: 37976234.
13. Ali MM, Taha MM, Ahmed AE, Ali S, Baiti MA, Alhazmi AA, Alfaifi BA, Majrabi RQ, Khormi NQ, Hakami AA, Alqaari RA, Alhasani RA, Abdelwahab SI. Psychotropic medication adherence and its associated factors among schizophrenia patients: Exploring the consistency of adherence scales. *Cureus*. 2023 Sep 28;15(9):e46118. doi: 10.7759/cureus.46118. PMID: 37900367; PMCID: PMC10612138.
14. Kule M, Kaggwa MM. Adherence to typical antipsychotics among patients with schizophrenia in Uganda: A cross-sectional study. *Schizophr Res Treatment*. 2023 Feb 3;2023:7035893. doi: 10.1155/2023/7035893. PMID: 36778520; PMCID: PMC9918368.
15. Wang H, Zhang Y, Liu J, Chi R, Wu T, Zhang T, Zhang L, Jiang K, Qiu H, Dong W, Si T. Persistence with and adherence to paliperidone palmitate once-monthly injection for schizophrenia treatment in China and Japan. *J Clin Psychiatry*. 2021 Dec 28;83(1):20m13850. doi: 10.4088/JCP.20m13850. PMID: 34963203.
16. Højlund M, Correll CU. Switching to long-acting injectable antipsychotics: pharmacological considerations and practical approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Sep-Dec;24(13):1463-1489. doi: 10.1080/14656566.2023.2228686. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37345508.
17. Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Feldman PD. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):107-15. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.12.003. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21310400.
18. Lui SSY, Lam JPY, Lam JWS, Chui WWH, Mui JHC, Siu BWM, Cheng KM, Cheung EFC, Chan RCK. Cognitive insight is correlated with cognitive impairments and contributes to medication adherence in schizophrenia patients. *Asian J Psychiatry*. 2021 Jun;60:102644. doi: 10.1016/j.ajp.2021.102644. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33862475.
19. Иванов М.В., Костерин Д.Н. Эффективность антипсихотической терапии препаратами пролонгированного действия у больных шизофренией в долгосрочной перспективе. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017. № 3 (96). С. 84-91. Ivanov MV, Kosterin DN. Long-term outcomes of long-acting injection antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2017; 3 (96): 84-91. doi: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-84-91 (in Russian).
20. Harmanci P, Budak FK. The effect of psychoeducation based on motivational interview techniques on medication adherence, hope, and psychological well-being in schizophrenia patients. *Clin Nurs Res*. 2022 Feb;31(2):202-216. doi: 10.1177/10547738211046438. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34596461.
21. Xu F, Zhang H. The application of cognitive behavioral therapy in patients with schizophrenia: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Aug 11;102(32):e34827. doi: 10.1097/MD.00000000000034827. PMID: 37565853; PMCID: PMC10419479.

Поступила в редакцию 03.04.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Озорнин Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий отделением первого психотического эпизода ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского». SPIN-код РИНЦ 2994-2630. Author ID РИНЦ 769509. ORCID iD 0000-0003-0560-7138. Author ID Scopus 55842295000.

Платонова Анастасия Александровна, ординатор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Гармаева Алина Тумэновна, студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Новикова Анастасия Сергеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Сахаров Анатолий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе. SPIN-код РИНЦ 1441-4806. Author ID РИНЦ 556868. ORCID iD 0000-0001-8835-6607. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID 4261-2016. sakharov-chita@yandex.ru

✉ Озорнин Александр Сергеевич, aozor@yandex.ru

UDC 616.895.87-044.74:615.214(083.13)

For citation: Ozornin A.S., Platonova A.A., Garmaeva A.T., Novikova A.S., Sakharov A.V. Study of adherence to therapy in patients with schizophrenia depending on the duration of the disease and its clinical manifestations. Results of the original study. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 36-44. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-36-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-36-44)

## **Study of adherence to therapy in patients with schizophrenia depending on the duration of the disease and its clinical manifestations. Results of the original study**

**Ozornin A.S., Platonova A.A., Garmaeva A.T., Novikova A.S., Sakharov A.V.**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Gorky Street 39A, 672000, Chita, Russian Federation*

### **ABSTRACT**

**Introduction.** A significant number of patients with schizophrenia do not take the recommended medications due to subjective intolerance to therapy, negative attitude towards medications, lack of critical attitude towards the condition, while non-compliance with the treatment regimen leads to worsening of the mental disorder. The currently available data on the relationship between compliance and clinical symptoms of schizophrenia, the features of its course are scattered and contradictory, therefore further research on treatment adherence depending on the clinical manifestations of the disease is necessary. **Objective:** to study adherence to therapy in patients with schizophrenia depending on the duration of the mental disorder and its main clinical symptoms. **Material and Methods.** The study included 48 patients diagnosed with "Paranoid schizophrenia" (F20.0), mean age was  $33 \pm 8$  years. All patients received antipsychotic therapy for 6 weeks before inclusion in the study. The clinical-psychopathological, psychometric and statistical methods were used. The psychodiagnostic questionnaires for assessing the symptoms of schizophrenia, the severity of anxiety and the cognitive impairment were as follows: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Hamilton Rating Scale (HARS), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The study of adherence to therapy was conducted using the Russian generic questionnaire for quantitative assessment of adherence to treatment (KOP-25). **Results.** It was found that only 27.1% of patients with schizophrenia had strong adherence to treatment, in this group of patients, individuals with a disease duration of up to 5 years and leading hallucinatory-paranoid symptoms in the clinical picture of psychosis prevailed, while the presence of paranoid or affective-paranoid syndrome reduced adherence to therapy. In patients with schizophrenia with the disorder duration of more than 5 years, a positive correlation was documented

between adherence to treatment and the total score on the Montreal Cognitive Scale. **Conclusion.** Thus, in schizophrenic patients with the disease duration of up to 5 years, adherence to therapy depends on the clinical manifestations of the previous psychosis, and in patients with the mental disorder duration of more than 5 years – on the severity of cognitive impairment.

**Keywords:** schizophrenia, antipsychotics, adherence to treatment, compliance, generic questionnaire for quantitative assessment of adherence.

Received April 03, 2024

Accepted September 09, 2024

Ozornin Alexander S., D.Sc. (Medicine), professor of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Medical Psychology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Unit of the Clinic of the First Psychotic Episode of the State Healthcare Institution “Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky”, Chita, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2994-2630. Author ID 769509. ORCID iD 0000-0003-0560-7138. Author ID Scopus 55842295000.

Platonova Anastasia A., resident of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Medical Psychology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation.

Garmaeva Alina T., 6th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation.

Novikova Anastasia S., 6th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation.

Sakharov Anatoly V., D.Sc. (Medicine), associate professor, Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Medical Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief untenured child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the Far Eastern Federal District, Chita, Russian Federation. SPIN-code RSCI 1441-4806. Author ID RSCI 556868. ORCID iD 0000-0001-8835-6607. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016. sakharov-chita@yandex.ru



Ozornin Alexander S., aozor@yandex.ru

УДК 616.89-008.1:616-092.11:168.5(049.2)

Для цитирования: Коцюбинский А.П., Исаенко Ю.В., Протасов А.Р., Степанова А.А. Психическое здоровье – миф или реальность? Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 45-52. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-45-52](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-45-52)

## Психическое здоровье – миф или реальность?

**Коцюбинский А.П., Исаенко Ю.В., Протасов А.Р., Степанова А.А.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

### РЕЗЮМЕ

Попытки обозначить границу нормы психического здоровья привели, по сути, к некорректному отражению размытых представлений о понятии психического расстройства. В первую очередь это связано с концепцией психического диатеза, стирающего границу между этими дефинициями. При этом в настоящее время успехи биологической психиатрии невольно способствуют нивелированию холистического подхода при понимании психических процессов и доминированию идей биологического редукционизма. В рамках такого направления страдающий человек рассматривается как объект, а наблюдаемые при этом проявления психического расстройства – как дисфункции, отмечающиеся преимущественно в физической (биологической) сфере. В то же время только биопсихосоциальный диагностический подход, охватывающий целостное представление о становлении психического здоровья и психического расстройства с точки зрения определяющих эти понятия факторов, может дать понимание особенностей формирования и основных маркеров здоровья/нездоровья, а также условий стабилизации и характера усилий, направленных на повышение общего уровня здоровья населения.

**Ключевые слова:** психическое здоровье, биопсихосоциальный подход, холистический подход, психическое расстройство.

### ВВЕДЕНИЕ

Преамбула Устава ВОЗ, вступившего в силу 7 апреля 1948 г., гласит: «Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов» [31]. В 2018 г. произошло важное уточнение формулировки ВОЗ: «Психическое здоровье – это состояние благополучия, в котором человек реализует свои способности, может противостоять обычным жизненным стрессам, продуктивно работать и вносить вклад в свое сообщество» [20]. В Предисловии к изданному в 2022 г. Докладу о психическом здоровье Генеральный директор ВОЗ д-р Т.А. Гебрейесус особо подчеркнул: «Психическое здоровье – это гораздо больше, чем просто отсутствие болезни: это неотъемлемая часть нашего индивидуального и коллективного здоровья и благополучия. <...> Здоровье без психического здоровья в принципе невозможно» [4]. Однако из этих обобщённых формулировок не вытекает ответ на вопрос, что же такое есть психическое здоровье.

### МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом изучения явилась противоречивая информация, касающаяся основных критериев психического здоровья и нездоровья. Для того чтобы успешно определять состояние психического здоровья и диагностировать психические

расстройства, которые, «как и болезни вообще, существуют, вероятно, столько же времени, сколько существует человечество» [5], нужно аргументированно провести черту: вот здесь – ещё норма, а здесь – уже нет. В разные времена учёные делали это совершенно по-разному. Фактически лишь в 1973 г. в диагностико-статистическом руководстве DSM-III появились относительно точные критерии диагностики психического нездоровья. В этой версии документа было впервые сформулировано определение психического расстройства. То есть специалисты, наконец, обозначили критерии, позволяющие определить, где проходит эквивалентная граница нормы и вреда психическому здоровью [50].

Первый критерий – тягостность. Его ещё называют дистрессом. Помогает отсеять те случаи, когда диагностика и лечение не только не приносят человеку облегчение, но, императивно вторгаясь в жизнь человека, ощущающего себя психически здоровым, в итоге наносят ему вред. Классический пример – попытки так называемого лечения гомосексуальности, которую Американская психиатрическая ассоциация (АПА) исключила из DSM отдельной резолюцией 15 декабря 1973 г. [51]. Согласно идее авторов статьи, опубликованной в «Американском психиатрическом журнале» в ноябре того же года, рассмотрение гомосексу-

альности как диагноза не имеет смысла, потому что нельзя «настаивать на ярлыке болезни для людей, которые настаивают на том, что у них всё хорошо (т.е. нет субъективных расстройств) и которые не демонстрируют общего ухудшения социальной эффективности» [49]. В своей резолюции АПА заявила: «Мы больше не будем настаивать на присвоении статуса больному лицам, которые утверждают, что они здоровы и не демонстрируют общего снижения социальной эффективности». В заявлении также говорилось о поддержке АПА законодательства о гражданских правах, которое обеспечит «гомосексуальным гражданам ту же защиту, которая сейчас гарантирована другим». В то время в большинстве штатов США всё ещё действовали законы против содомии, вследствие этого открытые гомосексуалы рисковали потерять работу и жильё, а также признание семьи и общества. В резолюции также пояснялось: «Для того чтобы психическое или психиатрическое заболевание считалось психическим расстройством, оно должно либо регулярно вызывать субъективный дистресс, либо регулярно ассоциироваться с каким-либо общим нарушением социальной эффективности или функционирования. За исключением гомосексуальности <...> все остальные психические расстройства, включённые в DSM-II, соответствуют любому из этих двух критериев». В тексте резолюции также подчёркивалось, что если оставить гомосексуальность в статусе диагноза на том лишь основании, что общество и врачи не считают такое поведение «оптимальным», то в DSM тогда следует включить расизм, вегетарианство и мужской шовинизм. Впрочем, и после принятия этой резолюции в США продолжали предприниматься попытки, в значительной степени поощряемые консервативными религиозными группами, «лечения» геев посредством «конверсионной терапии» [51].

Второй критерий – общее нарушение социальной эффективности или функционирования. Означает, что наблюдаемые у пациента симптомы – это объективные либо субъективные проявления какой-то «внутренней поломки». Не будь они такими сильными, продолжительными и вездесущими, то часть из них (при определённых обстоятельствах) могла бы даже быть полезной человеку, но вне особых обстоятельств эти поломки, увы, явно дисфункциональны и приводят к поведенческой, психологической или биологической дисфункции [40]. Так, психические расстройства могут быть вызваны различными ситуациями, например, стратегиями психологической защиты/совладания, не соответствующими дизайну и окружающей среде, в результате чего фенотипы выглядят неадекватными ситуациями, хотя в других условиях они были бы вполне адаптивны

[42]. Т.е. дисфункциональный критерий при оценке психических расстройств во многом перекликается с представлением о функциональном диагнозе в психиатрии. В отечественной литературе об этом ещё в 1930-х гг. писал Т.А. Гейер [3], затем эту мысль продолжили развивать в своих публикациях в 1960-х гг. Д.Е. Мелехов [14], в 1980-х В.М. Воловик [1, 2], а в последующем А.П. Коцюбинский с соавторами [8, 9, 10, 11]. Следует напомнить, что функциональный диагноз понимается как целостная характеристика потенциальных адаптационно-компенсаторных возможностей пациента в формате триединого подхода, каждый из которых отражает функциональные нарушения структурных диагностических характеристик (клинико-психопатологических, психологических и социальных) и является закономерным в рамках бипсихосоциальных представлений о природе всех психических расстройств.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обозначив упомянутые выше два основных критерия, создатели DSM-III признавали, что идеально точно провести границу нормы невозможно, поскольку любое определение психического расстройства будет неполным: настолько это сложное понятие. Оговорка дожила до наших дней, её можно найти в последней версии DSM-5, вышедшей в 2022 г. [41]. Неслучайно развитие дименсионального диагностического подхода сделало необходимым разделение «признаков» психического расстройства, недостаточных для диагностики, и факта наличия психического расстройства, когда указанных признаков оказывается достаточно и когда в итоге констатируется «прототипическое соответствие» состояния пациента диагностируемому психическому расстройству.

Однако так же сложно идеально точно провести границу нормы и с точки зрения определения психического здоровья. Как выясняется, это понятие – не менее сложное, по сути являясь «перевернутым отражением» понятия психического расстройства. Если говорить более конкретно, то сложность проведения границы психического здоровья прежде всего связана с концепцией психического диатеза (идеей размытой границы между нормой и патологией), развиваемой в том числе и в отечественной психиатрии. Утверждение этой теории явилось следствием того, что в середине XX века пастеровская общемедицинская парадигма в значительной мере была пересмотрена, устаревшие представления уступили место концепции о психосоциальной сенситивности (в форме генетической/психологической уязвимости или психического диатеза), а также теории Ганса Селье о стрессе как неспецифическом адаптационном синдроме [22].

В отечественной психиатрии истоки представления о диатезе лежат во введенном А.В. Снежневским [28] определении *pathos* (греч. *πάθος* – страдание, страсть, воодушевление) и развиваемой С.Б. Семичовым [23] концепции предболезни. Эта теория получила дальнейшее развитие в работах С.Ю. Циркина [36] в Москве и ряда сотрудников НМИЦ ПН (до 2017 г. СПб НИПНИ) им. В.М. Бехтерева в Санкт-Петербурге [18, 37] в виде конкретизации и детализации представлений о психическом диатезе как о пограничном состоянии между «практическим здоровьем» и областью «малой психиатрии».

Согласно установившемуся в итоге консенсусному представлению, психический диатез понимается как совокупность признаков, характеризующих предрасположенность человека к психической патологии. В контексте этого понятия рассматриваются концепция шизотипического диатеза [6, 7], концептуальные разработки по неспецифическому психопатологическому диатезу [35, 36], этиопатогенетическая модель «уязвимость-диатез-стресс-заболевание» [12], идеи о психосоматическом [13, 29] и психовегетативном [21] диатезе. Последующее развитие представлений о диатезе, обуславливающем сенситизированность человека к психическим расстройствам, имеет важное значение не только для понимания формирования психического расстройства в патогенетической цепочке «уязвимость-диатез-стресс-заболевание» [48], но и для выделения «группы риска» и разработки психопрофилактических и психогигиенических мероприятий с целью предупреждения психических расстройств.

Помимо фактора «размытой» границы, отделяющей норму от психического расстройства, дискуссионными остаются сущность и содержание психического расстройства.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В основе затянувшейся и до сих пор не разрешенной диагностической коллизии лежит сложность дуалистической природы человека, породившая материалистическое и идеалистическое представление об организации психики, а внутри психиатрического консорциума – «физиков» и «лириков», яростно спорящих между собой, что на практике радикализовало развитие психиатрии в сторону либо биологического редукционизма, либо так называемой антропологической психиатрии. В настоящее время, которое в общепсихиатрическом плане характеризуют концептуальный релятивизм и плюрализм, возобладало гибридное сочетание эволюционно-популяционной (лирической) риторики при фактическом доминировании естественно-научных (преимущественно биогенетических) исследований.

Попытка определения психических расстройств на основе лишь биологических критериев – априори ущербна. Дело в том, что психическое расстройство не может быть определено только физической или биологической дисфункцией [45], в свою очередь психопатологическая симптоматика, помимо биологических, имеет также психологические корни. Иными словами, она не «возникает в мозге по неизвестным причинам», как чудесный фактор *Deus ex machina* [38], а равно не представляет собой некий секрет деятельности мозга (подобный желчи как секрету печени). Психическое расстройство является ответом на биологические, психологические, социально-культуральные и социально-экономические стрессоры и выступает в форме согласованного – при нераскрытости по сей день самого механизма согласования! – биологического и психологического адаптационно-компенсаторного взаимодействия, происходящего в недрах психики индивидуума. Баланс указанного взаимодействия определяет адаптированное и/или дезадаптированное развитие человека (онтогенетически и филогенетически) как единого элемента в его макро- и микросреде [30], оказывая значительное влияние на заболеваемость и смертность [39].

В противовес биологизации психиатрии весьма агрессивными, хотя и малопродуктивными, являются обвинения сторонников так называемого антропологического подхода (преимущественно в психоаналитической и психологической литературе, но не только в ней), стремящихся под флагом гуманизации психиатрии переместить вектор дискуссии из сферы научного обсуждения в пространство публицистических оценок. Некоторые исследователи заходят так далеко, что начинают использовать ненаучные в рамках медицины понятия «духа» и «духовных расстройств», отсылающие скорее к религии и идеологии, а не психологии и психиатрии. Сторонники такого далёкого от научности подхода предпринимают попытку описания феноменов «духовно-нравственного (ментального) здоровья» и «ментальных (духовно-нравственных) недугов» [26] с выделением особой ментальной медицины как некой синергетической науки, изучающей биопсихосоциодуховные ресурсы развития личности и общества и, как полагают сторонники данного подхода, интегрирующей традиционные нозоцентрические ресурсы клинической психиатрии и здравооцентрический потенциал ментальной превентологии (науки о поддержании оптимального уровня ментального здоровья на основе общественного морально-нравственного благополучия). В этих условиях тренд на расширение границ психиатрических классификаций за счёт включения всё новых поведенческих и аддиктивных расстройств, рассматриваемых представите-



лями так называемой антропологической психиатрии в русле теологических или паратеологических воззрений, фактически приводит к замене психиатрической стигматизированности на идеологическую стигматизированность. Данное направление квазинаучной мысли, как нетрудно понять, способно разрушить основы психиатрических знаний, а также дискредитировать психиатрическую практику. Вполне закономерно этот тренд уже получил в литературе название «научной антипсихиатрии» [15, 16, 27, 43, 46, 47]. Такой подход с использованием в клинической оценке морализаторских категорий представляет собой попытку «медикализации» и «психиатризации» обыденной жизни, т.е. терминологической патологизации общества, которому, якобы, грозят духовно-социальные эпидемии и болезни. Под этими духовными недугами понимается любое кажущееся таковым самозваному «духовному лекарю» общественное явление, способное, по его мнению, «угрожать общественному здоровью и национальной безопасности всей страны в целом <...>, раскручивая интенсивность эпидемического процесса до пандемии, охватывающей не только страны, но и континенты» [25]. Всё это, как представляется, лишний раз свидетельствует о том, что для своего гармоничного развития психиатрия как наука должна быть свободна от социально-идеологической конъюнктуры, когда в качестве основы для определения «нормальности» массы людей выступает морально-нравственная оценка их поведения либо их социальные достижения (по сути, карьерный рост).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для науки о человеческой психике очень важно сохранять конструктивный характер полемики между сторонниками гуманитарного и естественно-научного направлений, позволяющий им слышать друг друга и взаимно обогащаться результатами наблюдений и открытий. На это и нацелен интегративный по своей сути биопсихосоциальный подход [44], основы которого более 100 лет назад заложил академик В.М. Бехтерев [17], предполагающий определение множества формирующих факторов психического расстройства, непрерывно находящихся во взаимодействии. С одной стороны, генетических, эпигенетических, онтогенетических, с другой – психического стресса, рассматриваемого как важное звено биопсихосоциальных представлений о механизмах развития личностных расстройств и манифестации психических расстройств [19]. Детальная оценка факторов риска формирования разнообразной психической патологии на основе биопсихосоциального подхода сделана В.Я. Семке [24]. В контексте поставленной проблемы научный интерес представляют также исследова-

ния А.Б. Холмогоровой с соавт. в области изучения биопсихосоциальной модели [32, 33, 34].

Такой подход находится в полном соответствии с докладом ВОЗ (2022) [4] о положении дел в области охраны психического здоровья в мире, призывающем к принятию мер по трем главным направлениям, ориентированным на повышение уровня психического здоровья населения: повышение ценности психического здоровья в представлении отдельных людей, общества в целом и государственной власти; в соответствии с осознанием этой ценности обеспечение необходимых обязательств, взаимодействия и инвестиций со стороны всех заинтересованных сторон и во всевозможных секторах; преобразование физических, социальных и экономических характеристик окружающей среды – на дому и рабочем месте, в учебных заведениях и в целом на уровне местного общества для более эффективной защиты психического здоровья и профилактики психических расстройств; укрепление системы охраны психического здоровья, с тем чтобы спектр фундаментальных потребностей в области психического здоровья удовлетворялся посредством сети оказания доступных, недорогостоящих и качественных услуг и поддержки на уровне общин.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вайзе К., Воловик В.М. Функциональный диагноз как клиническая основа восстановительного лечения и реабилитации психически больных. Клинические и организационные основы реабилитации психически больных. М.: Медицина, 1980. С. 152-206. Weise K, Volovik VM. Functional diagnosis as a clinical basis for restorative treatment and rehabilitation of mental patients. Clinical and organizational foundations of rehabilitation of mental patients. Moscow: Meditsina Publishing House, 1980:152-206 (in Russian).
2. Воловик В.М. О приспособляемости больных шизофренией. Реабилитация больных психозами. Л.: Ленингр.науч.-исслед. психоневрол. ин-т, 1981. С. 62-71. Volovik VM. On the adjustability of patients with schizophrenia. Rehabilitation of patients with psychoses. Leningrad: Leningrad Scientific Research Psychoneurological Institute, 1981:62-71 (in Russian).
3. Гейер Т.А. Трудоспособность при шизофрении. Современные проблемы шизофрении. М.: Биомедгиз, 1933. С. 106-111. Geyer T.A. Ability to work with schizophrenia. Current problems of schizophrenia. Moscow: Biomedgiz Publishing House, 1933:106-111 (in Russian).
4. Доклад о психическом здоровье в мире: охрана психического здоровья: преобразования в интересах всех людей. Краткий обзор. Женева: ВОЗ, 2022. 28 с. The world mental health report: transforming mental health for all. Executive summary. Geneva: WHO, 2022:28.

5. Кербиков О.В., Озеретковский Н.И., Попов Е.А., Снежневский А.В. История и современные течения психиатрии: учебник психиатрии. Глава 2. М.: Медгиз, 1958. С. 8. Kerbikov OV, Ozeretskovsky NI, Popov EA, Snezhnevsky AV. History and modern trends in psychiatry: a textbook of psychiatry. Ch. 2. Moscow: Medgiz Publishing House, 1958:8 (in Russian).
6. Козловская Г.В., Горюнова А.В. Нервно-психическая дезинтеграция в раннем онтогенезе детей из группы высокого риска по эндогенным психическим заболеваниям. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1986. № 10. С. 1534-1538. Kozlovskaya GV, Goryunova AV. Neuropsychiatric disintegration in early ontogenesis of children from the high-risk group for endogenous mental illnesses. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1986;10:1534-1538 (in Russian).
7. Горюнова А.В., Козловская Г.В., Римашевская Н.В. К вопросу о нейропсихическом диатезе у детей раннего возраста из группы высокого риска по эндогенным психозам. Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста / под ред. М.Ш. Вроно. М.: ВНИИПЗ, 1986. С. 104-114. Goryunova AV, Kozlovskaya GV, Rimashevskaya NV. On the issue of neuropsychiatric diathesis in young children from the high-risk group for endogenous psychoses. Problems of schizophrenia in childhood and adolescence / MSh Vrono, ed. Moscow: All-Union Scientific Center for Mental Health, 1986:104-114 (in Russian).
8. Коцюбинский А.П. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии (биологический, психологический, социальный и функциональный диагноз). СПб.: СпецЛит, 2017. 285 с. Kotsyubinsky AP. Multidimensional (holistic) diagnostics in psychiatry (biological, psychological, social and functional diagnosis). St. Petersburg: Publishing House SpetsLit, 2017:285 (in Russian).
9. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Аристова Т.А., Бурковский Г.В., Бутома Б.Г. Функциональный диагноз в психиатрии. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2011. № 1. С. 4-8. Kotsyubinsky AP, Sheynina NS, Aristova TA, Burkovsky GV, Butoma BG. Functional diagnosis in psychiatry. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2011;1:4-8 (in Russian).
10. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бурковский Г.В., Аристова Т.А., Бутома Б.Г. Функциональный диагноз в психиатрии. СПб.: СпецЛит, 2013. 231 с. Kotsyubinsky AP, Sheynina NS, Burkovsky GV, Aristova TA, Butoma BG. Functional diagnosis in psychiatry. St. Petersburg: Publishing House SpetsLit, 2013:231 (in Russian).
11. Коцюбинский А.П., Зайцев В.В. Функциональный диагноз: теоретическая конструкция или реальный феномен? Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2004. № 1. С. 7-10. Kotsyubinsky AP, Zaitsev VV. Functional diagnosis: theoretical construct or real phenomenon? V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2004;1:7-10 (in Russian).
12. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О., Шейнина Н.С., Зайцев В.В. Шизофрения: уязвимость-диатез-стресс-заболевание. СПб.: Гиппократ, 2004. С. 117-137. Kotsyubinsky AP, Skorik AI, Aksenova IO, Sheynina NS, Zaitsev VV. Schizophrenia: vulnerability-diathesis-stress-disease. St. Petersburg: Hippocrates Publishing House, 2004:117-137 (in Russian).
13. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Пенчул Н.А. Предвестники психического заболевания. Сообщение 2. Психосоматический диатез. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2013. № 3. С. 11-16. Kotsyubinsky AP, Sheynina NS, Penchul NA. Precursors of mental illness. Communication 2. Psychosomatic diathesis. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2013;3:11-16 (in Russian).
14. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М.: Медицина, 1963. С. 198. Melekhov DE. Clinical bases of prognosis of ability to work with schizophrenia. Moscow: Meditsina Publishing House, 1963:198 (in Russian).
15. Менделевич В.Д. Классификация психических расстройств VS. Систематика поведенческих девиаций: медиализация как тренд. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 1. С. 10-16. Mendelevich VD. Classification of mental disorders VS. Taxonomy of behavioral deviations: medicalization as a trend. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016;1:10-16 (in Russian).
16. Менделевич В.Д. Фейк-диагнозы в психиатрических классификациях. Неврологический вестник. 2018. Т. 1, № 4. С. 15-18. Mendelevich VD. Fake diagnoses in psychiatric classifications. Neurological Bulletin. 2018;L(4):15-18 doi: <https://doi.org/10.17816/nb14127> (in Russian).
17. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Школа В.М. Бехтерева: от психоневрологии к биопсихосоциальной парадигме. СПб.: Алта Астра, 2017. С. 457. Neznanov NG, Akimenko MA, Kotsyubinsky AP. School of V.M. Bekhterev: from psychoneurology to biopsychosocial paradigm. St. Petersburg: Alta Astra Publishing House, 2017:457 (in Russian).
18. Незнанов Н.Г., Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная психиатрия. Руководство для врачей. М.: Медицинская книга, 2020. 904 с. Neznanov NG, Kotsyubinsky AP, Mazo GE. Biopsychosocial psychiatry. Handbook for doctors. Moscow: Medical Book Publishing House, 2020:904 (in Russian).
19. Психиатрия. Национальное руководство / гл. ред. Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1008 с. Psychiatry. National Handbook / eds-in-chief YuA Aleksandrovsky, NG Neznanov. 2nd ed., revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2018:1008 (in Russian).
20. Психическое здоровье: информационный бюллетень о Целях в области устойчивого развития: задачи, связанные со здоровьем. Женева: ВОЗ, 2018. 9 с. Mental health: A fact sheet on the Sustainable Development Goals: health-related targets. Geneva: WHO, 2018:9. <https://iris.who.int/handle/10665/340849>
21. Северный А.А. Психовегетативный диатез. Справочник по психологии и психиатрии детского и подросткового возраста / под ред. С.Ю. Циркина.

- СПб.: Питер, 1999. С. 338-339. Severnyy AA. Psychovegetative diathesis. Reference book of psychology and psychiatry of children and adolescents / SYu Tsirkin, ed. St. Petersburg: Piter Publishing House, 1999:338-339 (in Russian).
22. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960. С. 254. Selye G. Essays on the adaptation syndrome. Moscow: Medgiz Publishing House, 1960:254 (in Russian).
  23. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства. Л.: Медицина, 1987. С. 182. Semichov SB. Premorbid mental disorders. Leningrad: Medicine Publishing House, 1987:182 (in Russian).
  24. Семке В.Я. Превентивная психиатрия: руководство для врачей и студентов. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. 403 с. Semke VYa. Preventive psychiatry: Handbook for doctors and students. Tomsk: Tomsk University Publishing House, 1999:403 (in Russian).
  25. Сидоров П.И., Бочарова Е.А., Яковлева В.П. Синергетическая парадигма социальной эпидемии невротических расстройств у детей. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015. № 3. С. 22-31. Sidorov PI, Bocharova EA, Yakovleva VP. Synergetic paradigm of the social epidemic of neurotic disorders in children. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2015;3:22-31 (in Russian).
  26. Сидоров П.И., Новикова И.А. Ментальная медицина: руководство. М.: Литтерра, 2014. 728 с. Sidorov PI, Novikova IA. Mental medicine: Handbook. Moscow: Litterra Publishing House, 2014:728 (in Russian).
  27. Снедков Е.В. Личность в призме психиатрического менталитета (комментарий к статье В.Д. Менделевича). Часть 1. Неврологический вестник. 2016. № 4. С. 47-57. Snedkov EV. Personality via the prism of psychiatric mentality (commentary on the article by V.D. Mendelevich). Part 1. Neurological Bulletin. 2016;4: 47-57 (in Russian).
  28. Снежневский А.В. Nosos et pathos schizophreniae. Шизофрения: мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина, 1972. С. 5-15. Snezhnevsky AV. Nosos et pathos schizophreniae. Schizophrenia: a multidisciplinary study. Moscow: Meditsina Publishing House, 1972:5-15 (in Russian).
  29. Сукиасян С.Г. Психосоматический диатез как составляющая концепции «непсихиатрическая психиатрия». Sciences of Europe. 2021. № 72. С. 11-22. Sukiasyan SG. Psychosomatic diathesis as a component of the concept of "non-psychiatric psychiatry". Sciences of Europe. 2021;72:11-22. doi:10.24412/3162-2364-2021-72-1-11-22 (in Russian).
  30. Сукиасян С.Г., Манасян Н.Г., Чшмаритян С.С. Соматизированные психические нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. Т. 101, № 2. С. 57-61. Sukiasyan SG, Manasyan NG, Chshmarityan SS. Somatized mental disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2001;101(2):57-61 (in Russian).
  31. Устав (Конституция) ВОЗ. Основные Документы. Сорок восьмое издание. Женева, ВОЗ, 2014. С. 1-2. Constitution of WHO. Basic Documents. Forty-eighth edition. Geneva, WHO, 2014:1-2.
  32. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа изучения психических расстройств. Социальная и клиническая психиатрия. 2002. Т. 12, № 3. С. 97-104. Kholmogorova AB. Biopsychosocial model as a methodological basis for studying mental disorders. Social and Clinical Psychiatry. 2002;12(3):97-104 (in Russian).
  33. Холмогорова А.Б. Обострение борьбы парадигм в науках о психическом здоровье: в поисках выхода. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, вып. 4. С. 53-61. Kholmogorova AB. Clash of paradigms in mental health sciences: in search of a way out. Social and Clinical Psychiatry. 2014;24(4):53-61 (in Russian).
  34. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. 40 лет биопсихосоциальной модели: что нового? Социальная психология и общество. 2017. Т. 8, № 4. С. 8-31. Kholmogorova AB, Rychkova OV. 40 years of the biopsychosocial model: what's new? Social Psychology and Society. 2017;8(4):8-31. doi: 10.17759/sps.2017080402 (in Russian).
  35. Циркин С.Ю. Концептуальная диагностика функциональных расстройств: диатез и шизофрения. Социальная и клиническая психиатрия. 1995. Т. 5, № 2. С. 114-118. Tsirkin SYu. Conceptual diagnostics of functional disorders: diathesis and schizophrenia. Social and Clinical Psychiatry. 1995;5(2):114-118 (in Russian).
  36. Циркин С.Ю. Концепция психопатологического диатеза. Независимый психиатрический журнал. 1998. № 4. С. 5-8. Tsirkin SYu. The concept of psychopathological diathesis. Independent Psychiatric Journal. 1998;4:5-8 (in Russian).
  37. Шейнина Н.С., Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Чумаченко А.А. Психопатологический диатез. СПб.: Гиппократ, 2008. 128 с. Sheinina NS, Kotsyubinsky AP, Skorik AI, Chumachenko AA. Psychopathological diathesis. St. Petersburg: Hippocrates Publishing House, 2008:128 (in Russian).
  38. Шостакович В.В. Нозологическое единство шизофрении. Шизофрения. Доклады на Всесоюзном совещании по проблеме шизофрении. М., 1962. С. 92-105. Shostakovich VV. Nosological unity of schizophrenia. Schizophrenia. Reports at the All-Union conference on the problem of schizophrenia. Moscow, 1962:92-105 (in Russian).
  39. Adler NE, Boyce WT, Chesney MA, Folkman S, Syme SL. Socioeconomic inequalities in health. No easy solution. JAMA. 1993 Jun 23-30;269(24):3140-5. PMID: 8505817.
  40. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: APA, 1980:6.
  41. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2022:1051.
  42. Bolton D. Mental disorder and human nature. What Is Mental Disorder? An Essay in Philosophy, Science, and Values. Oxford: Oxford University Press, 2008: 103-62.
  43. Conrad P, Schneider JW. Deviance and from badness to sickness. Philadelphia: Temple University Press, 1992:263-265.

44. Engel GL. Sounding board. The biopsychosocial model and medical education. Who are to be the teachers? *N Engl J Med.* 1982 Apr 1;306(13):802-5. doi: 10.1056/NEJM198204013061311. PMID: 7062955.
45. Jaegwon K. Mental causation and consciousness. *Physicalism, or Something Near Enough.* New Jersey: Princeton University Press, 2005:1-29.
46. Лехтсир В.Л. Эффекты медикализации и апология патоса. Вестник Самарской гуманитарной академии. Выпуск Философия. Филология. 2006. № 1 (4). С. 113-125. Lekhtsiier VL. Effects of medicalization and apology of pathos. *Bulletin of Samara Humanitarian Academy. Issue Philosophy. Philology.* 2006;1(4):113-125.
47. Moynihan R, Smith R. Too much medicine? *BMJ.* 2002 Apr 13;324(7342):859-60. doi: 10.1136/bmj.324.7342.859. PMID: 11950716; PMCID: PMC1122814.
48. Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, Schulsinger F. The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry.* 1971 Sep;128(3):307-11. doi: 10.1176/ajp.128.3.307. PMID: 5570995.
49. Stoller RJ, Marmor J, Bieber I, Gold R, Socarides CW, Green R, Spitzer RL. A symposium: Should homosexuality be in the APA nomenclature? *Am J Psychiatry.* 1973 Nov;130(11):1207-16. doi: 10.1176/ajp.130.11.1207. PMID: 4784866.
50. Telles-Correia D, Saraiva S, Gonçalves J. Mental Disorder-The Need for an Accurate Definition. *Front Psychiatry.* 2018 Mar 12;9:64. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00064. PMID: 29593578; PMCID: PMC5857571.
51. The American Psychiatric Association removes homosexuality from its list of mental illnesses [Электронный ресурс]. This Day in History. December 15, 1973.

Поступила в редакцию 14.05.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Коцюбинский Александр Петрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253-2016. Author ID РИНЦ 354433. SPIN-код РИНЦ 1311-8036.

Исаенко Юлия Владимировна, к.м.н., заведующая отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0003-2922-1176. ResearcherID LKJ-2773-2024. Author ID РИНЦ 382177. juliya@bk.ru

Протасов Александр Романович, врач-психиатр отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0001-5797-1981. ResearcherID JQI-9936-2023. alxprotasov@gmail.com

Степанова Анастасия Анатольевна, младший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-4029-9401. Author ID Scopus 58503783500. Researcher ID KHT-7155-2024. Author ID РИНЦ 1168530. SPIN-код РИНЦ 6903-0988. na-stasi-a@yandex.ru

✉ Коцюбинский Александр Петрович, ak369@mail.ru

UDC 616.89-008.1:616-092.11:168.5(049.2)

For citation: Kotsyubinsky A.P., Isaenko Yu.V., Protasov A.R., Stepanova A.A. Mental health – myth or reality? Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 3 (124): 45-52. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-45-52](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-45-52)

## Mental health – myth or reality?

**Kotsyubinsky A.P., Isaenko Yu.V., Protasov A.R., Stepanova A.A.**

*Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

### ABSTRACT

Attempts to define the boundaries of the norm of mental health have led, in fact, to an incorrect reflection of vague ideas about the concept of mental disorder. First of all, this is due to the concept of mental diathesis, erasing the boundary between these definitions. At the same time, at present, the advances of biological psychiatry unwittingly contribute to the leveling of the holistic approach in the understanding of mental processes and the dominance of the ideas of biological reductionism. Within the framework of this approach, the suffering person is considered as an object, and the manifestations of a mental disorder observed in this case are considered as dysfunctions observed primarily in the physical (biological) domain. At the same time, only a biopsychosocial diagnostic approach, covering a holistic idea of the development of mental health and mental disorder from the viewpoint of the factors that determine these concepts, can provide the understanding of the features of the formation and main markers of health/ill health, as well as the conditions of stabilization and the nature of efforts aimed at improving the general health of the population.

**Keywords:** mental health, biopsychosocial approach, holistic approach, mental disorder.

Received May 14, 2024

Accepted September 09, 2024

Kotsyubinsky Alexander P., D. Sc. (Medicine), Professor, chief researcher of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253-2016. Author ID RSCI 354433. SPIN-code RSCI 1311-8036.

Isaenko Yulia V., Cand. Sc. (Medicine), chief of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2922-1176. ResearcherID LKJ-2773-2024. Author ID РИИЦ 382177. [juliya@bk.ru](mailto:juliya@bk.ru)

Protasov Alexander R., psychiatrist of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5797-1981. ResearcherID JQI-9936-2023. [alxprotasov@gmail.com](mailto:alxprotasov@gmail.com)

Stepanova Anastasia A., junior researcher of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4029-9401. Author ID Scopus 58503783500. Researcher ID KHT-7155-2024. Author ID RSCI 1168530. SPIN-code RSCI 6903-0988. [na-stasi-a@yandex.ru](mailto:na-stasi-a@yandex.ru)



Kotsyubinsky Alexander P., [ak369@mail.ru](mailto:ak369@mail.ru)

# ГЕРИАТРИЯ

УДК 616.89-008.463-053.9:616.12-008.1:616-036.8

Для цитирования: Дик К.П., Мельник А.А., Пономарев И.А., Довлатова А.Т., Мамонова А.Д., Левит А.Л., Сиденкова А.П. Когнитивные предикторы ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов кардиохирургического профиля. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 53-63. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-53-63](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-53-63)

## Когнитивные предикторы ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов кардиохирургического профиля

**Дик К.П.<sup>1</sup>, Мельник А.А.<sup>1</sup>, Пономарев И.А.<sup>1</sup>, Довлатова А.Т.<sup>1</sup>,  
Мамонова А.Д.<sup>2</sup>, Левит А.Л.<sup>1,2</sup>, Сиденкова А.П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 620028, Екатеринбург, ул.Репина, 3

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»  
Россия, 620102, Екатеринбург, ул.Волгоградская, 185

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Старение населения обуславливает рост возраст-ассоциированных заболеваний и осложнений после оперативного хирургического лечения. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) является частым послеоперационным осложнением, характеризующимся высоким летальным риском, снижением функциональных возможностей больных, ухудшением качества их жизни. **Цель:** оценить дооперационное состояние когнитивных функций кардиохирургических больных пожилого возраста с развитием ПОКД. **Материалы.** На базе кардиохирургического отделения ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница» г. Екатеринбурга выполнено проспективное обсервационное исследование пациентов. После подписания добровольного информированного согласия на участие в выборку исследования включено 157 пациентов в среднем возрасте  $63,47 \pm 7,65$  года, из них 108 (68,8%) мужчин, 49 (31,2%) женщин. Соматическое состояние пациентов представлено компенсированными сердечно-сосудистыми и коморбидными заболеваниями (желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы). **Методы:** клиничко-психопатологический, нейропсихологический, психометрический, статистический. Расчет статистических данных осуществлен в статистической программе Statistica 7 for Windows. Статистический анализ результатов проведен с применением непараметрических критериев – Спирмена, Фишера,  $\chi^2$ , описательной статистики. **Результаты.** Сформированы две группы пациентов: основная (n=39) – с ПОКД, группа сравнения (n=118) – без ПОКД. На дооперационном этапе обнаружены гиппокампальный, смешанный, дисрегуляторный типы МСИ и клинические признаки сосудистой подкорковой деменции или деменции альцгеймеровского типа. На дооперационном этапе в основной группе зарегистрированы критерии МСИ (56,4%), умеренной (12,8%) или легкой (30,8%) деменции, в группе сравнения признаки когнитивных расстройств чаще отсутствовали (49,7% против 24,8%). Сравнение когнитивных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения на дооперационном этапе выявило статистически значимые различия по шкалам MMSE, MoCa, FAB. Послеоперационная оценка когнитивных функций (концентрации внимания, исполнительская функция, рабочая оперативная память, отсроченное воспроизведение, динамический праксис, регуляторные функции) показала снижение качества выполнения когнитивных проб в основной группе. **Заключение.** Обследование пожилых пациентов накануне плановой кардиохирургической операции позволило определить встречаемость ПОКД на раннем послеоперационном этапе – 24,8%. С помощью клиничко-психопатологического и нейропсихологического методов установлено, что низкие показатели ориентировки, концентрация внимания, оперативной памяти, отсроченного воспроизведения, исполнительских функций, динамического праксиса, произвольного контроля на дооперационном этапе были свойственны пациентам с ПОКД. Структуру ПОКД составили дисрегуляторные, нейродинамические и дисмнестические нарушения.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, послеоперационная когнитивная дисфункция, кардиохирургические операции, осложнения.

## ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни и тренд на субъектную активность людей старших возрастных групп обуславливают особые требования к результатам терапии и качеству послеоперационного этапа ведения пожилых людей с различными заболеваниями, требующими оперативного хирургического лечения. Одним из частых послеоперационных осложнений, снижающих функциональную и социальную активность, самостоятельность индивида и качество его жизни, является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) [1].

В настоящее время клинические и терминологические границы ПОКД определены вполне отчетливо. ПОКД – это нейрокогнитивное расстройство, манифестация которого в виде стойкого нарушения когнитивных функций происходит в послеоперационном периоде при сохраненном сознании в течение одной недели после вмешательства или отсрочено (спустя 3 месяца и более) [2, 3]. Оно имеет тенденцию к прогрессированию и сохраняется в позднем послеоперационном периоде [4].

Согласно первоначальным диагностическим критериям, для ПОКД характерно снижение познавательных функций: памяти, внимания, речи, мышления не менее чем на 20% (или  $\pm 1$  стандартное отклонение, Standard Deviation, SD) от дооперационного уровня [5]. В последующем, согласно рекомендации Международной рабочей группы по номенклатуре периоперационных когнитивных расстройств, одобренной на Всемирном конгрессе анестезиологов в Гонконге (2016), эта дефиниция была уточнена [6]. Для диагностики ПОКД разница в показателях когнитивных проб должна составлять не менее  $\pm 1,96$  SD от исходных значений не менее чем в двух тестах из батареи, включающей 5-10 параметров [7].

Когнитивные нарушения, удовлетворяющие критериям ПОКД, встречаются у 10% пациентов в послеоперационном периоде и сохраняются от нескольких недель до нескольких месяцев [8]. Приводятся данные, что частота возникновения ПОКД через 3 месяца и через 1 год после операции составляет приблизительно 29% и 33,6% соответственно [9]. Согласно результатам Международного исследования ПОКД (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction – ISPOCD 1, 1998) и обновленным данным, стойкая ПОКД, сохраняющаяся более 3 месяцев после операции, выявляется у 14% – 21,4% – 40% пациентов старше 75 лет, тогда как у пациентов 40-60 лет её частота ниже и составляет 6,2-9,9% [10, 11]. По мнению ряда авторов, развитие ПОКД зависит от вида хирургического оперативного вмешательства [12].

Считается, что при кардиохирургических операциях ПОКД развивается значительно чаще, чем при оперативных вмешательствах на других органах: от 81% к концу 1-й недели до 39% на 3-й месяц после вмешательства [13]. Результаты исследования O’Gara et al. (2020) показали, что у 50-70% людей, перенесших аортокоронарное шунтирование, ПОКД развивается в течение 1-й недели после операции [14]. T. Vu, J.A. Smith (2022) указывают, что у 10-30% таких пациентов наблюдается долгосрочная когнитивная дисфункция в течение 6 и более месяцев после операции [15]. По мнению некоторых авторов, ПОКД у лиц старших возрастных групп является самостоятельной проблемой, поскольку вносит вклад в общее число когнитивных расстройств, поражающих людей старшего возраста, что важно, учитывая возрастающий объем оперативного лечения, которому подвергаются пожилые люди [16]. Медицинское значение когнитивных послеоперационных расстройств, таких как послеоперационный делирий и ПОКД, определяется высокой распространенностью и повышенной послеоперационной смертностью [17, 18]. По данным исследований N. Arefayne et al. (2023), у пациентов с ПОКД смертность в течение года почти в 2 раза выше по сравнению с теми, у которых данное осложнение отсутствовало [19].

Результаты многочисленных исследований показывают, что риск развития ПОКД определяется совокупностью предоперационных, периоперационных и послеоперационных факторов [20, 21]. Потенциальные факторы риска развития ПОКД могут быть квалифицированы по следующим направлениям:

1) дооперационное состояние здоровья (пациенты III-IV степени риска по American Society of Anesthesiologists, ASA), а также отсутствие депрессии, депрессии, наркотической и алкогольной зависимости, другой органической патологии головного мозга, а также больные, имеющие исходно низкие базовые знания и образовательный (интеллектуальный) уровень;

2) хирургические риски, связанные с объемом и длительностью операций, возможными интра- и послеоперационными осложнениями в виде кровопотери, различных видов эмболий, анемии; рефлекторные и смешанные гемодинамические реакции с возникновением артериальной гипер- и гипотензии;

3) влияние анестезии и средств, используемых во время анестезии;

4) больные с хроническим болевым синдромом вне зависимости от возраста [22, 23, 24].

По мнению исследователей, пожилой и старческий возрасты, физическое состояние, нейропсихиатрические расстройства, в генезе которых



принимают участие фактор нейровоспаления, повреждение ГЭБ, активация микроглии и т.д., являются факторами предоперационного риска развития ПОКД [25, 26]. Значение возраста как фактора риска ПОКД связано с существенными различиями как в возрастной физиологии, так и в фармакокинетике средств для наркоза [27]. У пожилых людей с болезнью Альцгеймера отмечается повышенный риск ПОКД [28]. Результаты некоторых исследований показывают, что риск сохранения ПОКД в позднем послеоперационном периоде выше у пациентов старше 60 лет, с низким уровнем образования и инсультом в анамнезе [29, 30]. Актуальность проблемы ПОКД у пожилых пациентов обусловлена полиморбидностью, свойственной лицам старшего возраста. Возраст-ассоциированные болезни (атеросклероз, гипертоническая и ишемическая болезни сердца, цереброваскулярная недостаточность и др.) вносят весомый вклад в повышение неспецифической уязвимости головного мозга к различным экзогенным воздействиям, в том числе операционной травме, кровопотере и др. [31].

В патогенезе ПОКД принимают участие многие факторы общей анестезии, в том числе метаболические, гипоксические, токсические, приводящие к повреждению стенок церебральных сосудов на уровне микроциркулярного русла, нарушению обмена внутриклеточного кальция, разобщению ассоциативных и межнейронных связей структур головного мозга [32, 33].

Исследователи указывают, что морфологическим субстратом ПОКД является послеоперационная энцефалопатия, возникающая в раннем послеоперационном периоде [34].

#### ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Снижение когнитивных функций у лиц старших возрастных групп является фактором уязвимости мозга в отношении периоперационных воздействий и облегчает становление ПОКД на послеоперационном этапе.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить дооперационное состояние когнитивных функций кардиохирургических больных пожилого возраста с развитием ПОКД.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное обсервационное исследование пациентов кардиохирургического отделения ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница» г. Екатеринбурга. Исследование получило одобрение локального этического комитета. После подписания добровольного информированного согласия на участие процедурам исследования подверглись 157 пациентов, из них 108 (68,8%) мужчин и 49 (31,2%) женщин. Средний возраст участников исследования составил  $63,47 \pm 7,65$  года.

Критерии включения: 1) возраст старше 55 лет, 2) отсутствие в анамнезе иных психических расстройств, кроме когнитивных, а также клинически значимых медицинских состояний, обусловленных нарушением мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой, нейроинфекцией, зависимостью от психоактивных веществ, 3) отсутствие в анамнезе приема психофармакотерапевтических средств (кроме разового приема гипнотиков или транквилизаторов), 4) стабильное соматическое состояние не менее 2 недель до включения в настоящее исследование.

Соматическое состояние участников исследования представлено компенсированным основным сердечно-сосудистым заболеванием, в отношении которого пациент направлен на плановое кардиохирургическое оперативное вмешательство: стабильная стенокардия (62%), нестабильная стенокардия (22%), клапанная болезнь сердца (15%), врожденный порок сердца (1%), а также компенсированным коморбидным заболеванием, наиболее частыми из которых в изучаемой выборке больных являлись заболевания желудочно-кишечного тракта (31,8%) и эндокринной системы (21,6%).

Пациентам проведено плановое кардиохирургическое оперативное вмешательство: аортокоронарное шунтирование (АКШ) – 72 чел. (45,9%), аортомаммокоронарное шунтирование (АМКШ) – 57 чел. (36,3%), пластика/протезирование клапанов сердца – 28 чел. (17,8%).

Применены клинико-психопатологический, нейропсихологический, психометрический, статистический методы исследования. Расчет статистических данных осуществлен с помощью статистической программы Statistica 7 for Windows. Статистический анализ полученных результатов проведен с применением непараметрических критериев – Спирмена, Фишера,  $\chi^2$ , описательной статистики. Значения  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

На дооперационном этапе исследования за 1-2 дня до планового кардиохирургического оперативного вмешательства проведено клинико-психопатологическое обследование пациентов для оценки их психического состояния. Для исключения аффективной патологии, смещающей оценку когнитивных функций, применены шкалы Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS/HAM-A) и депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS/HAM-D). Согласно критериям включения, послеоперационной оценке и дальнейшему наблюдению подвергнуты пациенты с суммарными баллами по HARS/HAM-A  $< 6$  баллов (отсутствие тревоги) и по HDRS/HAM-D  $\leq 7$  баллов (отсутствие депрессии).



Когнитивный статус оценивался с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) – средний балл по группе составил  $26,05 \pm 3,5$  балла. На дооперационном этапе клинические критерии когнитивных расстройств у большинства ( $n=83$ , 52,9%) пациентов отсутствовали, у 62 (39,5%) пациентов состояние соответствовало критериям синдрома мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment, MCI) ( $25,13 \pm 0,82$  балла по MMSE), у 12 (7,6%) пациентов выявлена легкая деменция ( $22,71 \pm 1,63$  балла по MMSE). Когнитивные функции оценены с помощью Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCa), средний балл по группе составил  $23,3 \pm 3,4$  балла. Шкала «Свободного и селективного воспроизведения с подсказками» (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT) применялась для верификации гиппокампального типа MCI [35]. Для скрининга когнитивных нарушений с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур применена Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) [36].

Анализ структуры когнитивных расстройств на дооперационном этапе выявил гетерогенность клинических типов MCI у пациентов, в дальнейшем подвергшихся плановому кардиохирургическому вмешательству. На дооперационном этапе обнаружены типы MCI: 1) *гиппокампальный* ( $n=34$ , 21,7%), коэффициент ассоциаций FCSRT  $\leq 0,67$ , индекс свободного воспроизведения  $\leq 27$ , отсутствие нейропсихологических признаков дизрегуляции и нарушения произвольного контроля, 2) *смешанный* ( $n=19$ , 12,1%), коэффициент ассоциаций FCSRT  $\leq 0,67$ , индекс свободного воспроизведения  $\leq 27$  в сочетании с нейропсихологическими признаками дизрегуляции и нарушения произвольного контроля, 3) *дизрегуляторный* ( $n=9$ , 5,7%), коэффициент ассоциаций FCSRT  $\geq 0,67$ , индекс свободного воспроизведения  $\geq 27$ . Выявленная на дооперационном этапе деменция соответствовала клиническим признакам сосудистой подкорковой деменции (F01.2) –  $n=9$ , 5,7% или деменции альцгеймеровского типа (F00.1) –  $n=3$ , 1,9%.

Послеоперационное состояние когнитивных функций пациентов оценивалось клинико-психопатологически и психометрически на 10-е сутки после восстановления сознания, анестезиологически выключенного (общая анестезия) на время хирургической операции.

Диагноз ПОКД установлен в соответствии с разницей в дооперационных и послеоперационных показателях когнитивных проб при стандартной ошибке выборочного среднего не менее  $\pm 1,96$  от исходных значений в тесте MMSE и MoCa, рассчитанного по формуле:

$$SE_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

При повторной послеоперационной оценке в исследовательской выборке установлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение значений среднего балла по шкалам MMSE и MoCa ( $24,7 \pm 3,3$  и  $21,8 \pm 2,3$  балла) по сравнению с аналогичными показателями на дооперационном этапе.

В соответствии с отклонением значений среднего балла по MMSE и MoCa на  $\geq 1,96$  балла от первоначального результата у 39 пациентов диагностирована ПОКД раннего послеоперационного этапа. Сформированы две группы пациентов: 1) основная – с ПОКД (средние баллы по шкалам MMSE и MoCa –  $21,3 \pm 3,7$  и  $20,3 \pm 3,7$ ), 2) группа сравнения – без ПОКД (средние баллы по шкалам MMSE и MoCa –  $24,1 \pm 1,6$  и  $23,3 \pm 0,7$ ). Соответственно у пациентов основной группы показатели по шкалам MMSE и MoCa были статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже аналогичных показателей в группе сравнения.

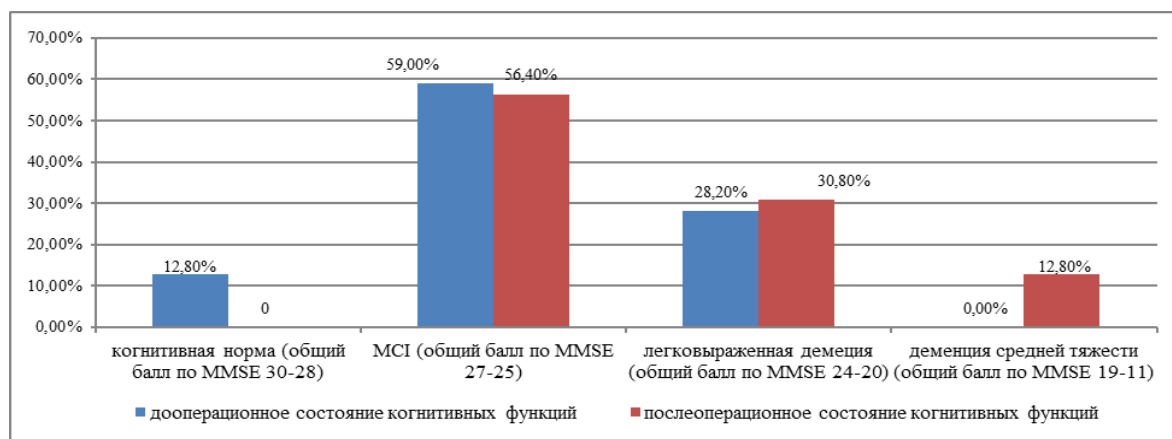
Средний возраст пациентов с ПОКД статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышал средний возраст пациентов без ПОКД ( $68,1 \pm 7,7$  против  $61,21 \pm 5,72$  года). В основную группу ( $n=39$ ) включено 29 мужчин (74,4%) и 10 женщин (25,6%), в группу сравнения ( $n=118$ ) – 79 мужчин (66,9%) и 39 женщин (33,1%). ПОКД чаще наблюдалась у пациентов с диагнозом «стабильная стенокардия» (53%) (точный критерий Фишера 0,543), примерно с равной частотой встречалась у пациентов с клапанной болезнью сердца (17%) (точный критерий Фишера 0,781) и нестабильной стенокардией (20%) (точный критерий Фишера 0,900).

У 5 (12,8%) пациентов основной группы на дооперационном этапе отсутствовали критерии когнитивных расстройств, у 23 (59,0%) – зарегистрированы признаки MCI, у 11 (28,2%) – легкая деменция. Когнитивный статус у всех пациентов основной группы трансформировался в более тяжелое когнитивное расстройство.

Пациенты основной группы предъявляли жалобы на нарушения цикла сон-бодрствование, интеллектуальную астению, снижение качества и обычного ритма умственной и физической деятельности. Клинико-психопатологически выявлены нейродинамические нарушения психических процессов: неравномерный темп и истощаемость психической деятельности, брадофрения, повышенная отвлекаемость и снижение концентрации внимания, пространственно-временная дезориентировка, элементы адинамической дифазии, снижение способности к абстрактному мышлению, трудности усвоения программы действия, интеллектуальная инертность, снижение критики к собственному состоянию.

Послеоперационное состояние когнитивных функций, оцененное на 10-е сутки после восстановления сознания, у 5 пациентов (12,8%) соответствовало критериям деменции умеренной сте-

пени выраженности; снижение когнитивных функций, достигающих выраженности легкой деменции, выявлено у 12 (30,8%), MCI – у 22 человек (56,4%) (рис. 1).



**Р и с у н о к 1. Результаты оценки состояния когнитивных функций на до- и послеоперационном этапах в основной группе пациентов (с ПОКД)**

В группе сравнения (n=118) на дооперационном этапе у большинства пациентов (n=78, 49,7%) отсутствовали признаки когнитивных расстройств, у 39 (24,8%) – отмечались признаки MCI, у 1 (0,6%) – легкая деменция. При оценке когнитивных функций у пациентов этой группы

на послеоперационном этапе не выявлено существенного изменения состояния их когнитивного статуса в сравнении с первоначальной оценкой.

Особенности выполнения когнитивных проб участниками групп исследования на до- и послеоперационном этапах представлены в таблице 1.

**Т а б л и ц а. Результаты оценки когнитивных проб у пациентов основной группы и группы сравнения на до- и послеоперационном этапах (медианы значений, среднее значение, Mann-Whitney Test)**

| Наименование субтеста                                | Пациенты основной группы с ПОКД (n=39) |                                |        | Пациенты группы сравнения без ПОКД (n=118) |                                |       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|--------|--------------------------------------------|--------------------------------|-------|
|                                                      | Дооперационное обследование            | Послеоперационное обследование | p      | Дооперационное обследование                | Послеоперационное обследование | p     |
| Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)     |                                        |                                |        |                                            |                                |       |
| Ориентировка                                         |                                        |                                |        |                                            |                                |       |
| - в месте                                            | 4,000 (3,000÷5,000)                    | 3,000 (1,000÷4,000)            | 0,713  | 5,000 (4,000÷5,000)                        | 4,500 (4,000÷5,000)            | 0,622 |
| - во времени                                         | 3,500 (3,000÷5,000)                    | 2,000 (0,500÷5,000)            | 0,437  | 5,000 (4,000÷5,000)                        | 5,000 (4,000÷5,000)            | 0,993 |
| Восприятие                                           | 3,000 (3,000÷3,000)                    | 3,000 (2,000÷3,000)            | 0,817  | 3,000 (3,000÷3,000)                        | 3,000 (3,000÷3,000)            | 0,897 |
| Концентрация внимания и счет                         | 2,000 (1,000÷4,500)                    | 1,000 (0,000÷1,000)            | 0,011* | 5,000 (2,000÷5,000)                        | 4,000 (2,000÷3,000)            | 0,087 |
| Отсроченное воспроизведение                          | 1,000 (0,000÷3,000)                    | 1,500 (0,000÷2,000)            | 0,643  | 2,000 (1,000÷3,000)                        | 2,000 (1,000÷2,500)            | 0,362 |
| Речь                                                 | 4,000 (2,000÷4,000)                    | 4,000 (1,000÷3,500)            | 0,547  | 4,000 (2,000÷4,000)                        | 4,000 (2,500÷4,000)            | 0,873 |
| Выполнение 3-этапной команды                         | 2,000 (1,000÷3,000)                    | 1,000 (0,000÷2,000)            | 0,011* | 3,000 (2,000÷3,000)                        | 3,000 (2,000÷3,000)            | 0,911 |
| Чтение                                               | 1,000 (0,000÷1,000)                    | 1,000 (0,000÷1,000)            | 0,917  | 1,000 (1,000÷1,000)                        | 1,000 (0,500÷1,000)            | 0,497 |
| Предложение                                          | 1,000 (0,000÷1,000)                    | 1,000 (0,000÷1,000)            | 0,973  | 1,000 (0,500÷1,000)                        | 1,000 (0,500÷1,000)            | 0,378 |
| Копирование рисунка                                  | 1,000 (0,000÷1,000)                    | 1,000 (0,000÷1,000)            | 0,891  | 1,000 (0,500÷1,000)                        | 1,000 (0,500÷1,000)            | 0,578 |
| Общий балл                                           | 25,4±3,3                               | 21,3±3,7                       | 0,041* | 26,7±3,7                                   | 24,1±1,6                       | 0,572 |
| Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa) |                                        |                                |        |                                            |                                |       |
| Создание альтернирующего пути                        | 4,500 (3,000÷5,000)                    | 4,000 (2,500÷4,500)            | 0,051  | 4,500 (4,000÷5,000)                        | 4,500 (4,000÷5,000)            | 0,773 |
| Зрительно-конструктивные навыки                      |                                        |                                |        |                                            |                                |       |
| - Куб                                                | 0,500 (0,000÷1,000)                    | 0,500 (0,000÷1,000)            | 0,672  | 0,500 (0,000÷1,000)                        | 0,000 (0,000÷1,000)            | 0,492 |
| - Часы                                               | 1,500 (0,500÷3,000)                    | 1,000 (0,000÷3,000)            | 0,358  | 2,000 (1,500÷3,000)                        | 2,000 (1,500÷3,000)            | 0,874 |
| Называние животных                                   | 2,500 (2,000÷3,000)                    | 2,000 (1,500÷3,000)            | 0,236  | 2,500 (2,000÷3,000)                        | 2,500 (2,000÷3,000)            | 0,853 |

|                                                   |                     |                     |        |                     |                     |       |
|---------------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|---------------------|---------------------|-------|
| Внимание, концентрация, рабочая память            | 5,000 (2,500÷6,000) | 1,500 (0,000÷2,000) | 0,001* | 5,000 (3,000÷6,000) | 4,500 (3,000÷5,500) | 0,321 |
| Повторение фразы                                  | 2,000 (1,500÷2,000) | 2,000 (1,000÷1,500) | 0,647  | 2,000 (1,000÷2,000) | 1,500 (1,000÷2,000) | 0,385 |
| Беглость речи                                     | 1,000 (0,500÷1,000) | 0,500 (0,000÷1,000) | 0,378  | 1,000 (0,500÷1,000) | 1,000 (0,000÷1,000) | 0,492 |
| Абстрактное мышление                              | 1,500 (1,500÷2,000) | 1,000 (0,000÷1,000) | 0,294  | 1,000 (0,500÷2,000) | 1,000 (0,500÷2,000) | 0,893 |
| Отсроченное воспроизведение                       | 4,000 (0,500÷4,500) | 3,000 (0,000÷2,500) | 0,002* | 4,000 (2,000÷5,000) | 4,000 (1,500÷5,000) | 0,268 |
| Ориентировка во времени, пространстве             | 1,000 (0,000÷1,000) | 1,000 (0,000÷0,500) | 0,747  | 1,500 (1,500÷2,000) | 1,500 (1,500÷2,000) | 0,697 |
| Общий балл                                        | 25,4±3,3            | 21,3±3,7            | 0,041* | 26,7±3,7            | 24,1±1,6            | 0,67  |
| Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB) |                     |                     |        |                     |                     |       |
| Категоризация (обобщение)                         | 2,500 (1,500÷3,000) | 2,000 (1,000÷2,500) | 0,319  | 2,500 (2,000÷3,000) | 2,500 (2,500÷3,000) | 0,769 |
| Речевая активность (гибкость мышления)            | 2,500 (1,000÷3,000) | 2,000 (1,000÷2,500) | 0,426  | 2,000 (1,500÷3,000) | 2,000 (1,500÷2,500) | 0,421 |
| Динамический праксис                              | 2,000 (0,500÷3,000) | 1,000 (0,000÷2,500) | 0,042* | 3,000 (2,500÷3,000) | 2,500 (2,500÷3,000) | 0,349 |
| Простая реакция выбора                            | 2,000 (1,500÷3,000) | 1,500 (1,000÷2,500) | 0,049* | 3,000 (2,500÷3,000) | 3,000 (2,000÷2,500) | 0,291 |
| Усложненная реакция выбора                        | 1,500 (1,000÷3,000) | 1,000 (0,500÷2,500) | 0,037* | 2,500 (2,500÷3,000) | 2,500 (2,500÷3,000) | 0,773 |
| Исследование хватательных рефлексов               | 3,000 (3,000÷3,000) | 2,500 (2,500÷3,000) | 0,673  | 3,000 (2,500÷3,000) | 3,000 (2,500÷3,000) | 0,829 |
| Общий балл                                        | 15,3±1,7            | 13,7±2,4            | 0,183  | 16,7±0,3            | 16,1±0,1            | 0,721 |

Примечание. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p < 0,05$ .

Сравнительный анализ когнитивных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения на дооперационном этапе исследования выявило статистически значимые различия в результатах шкал MMSE, MoCa, FAB. В основной группе зарегистрированы статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более низкие показатели ориентировки, концентрация внимания, оперативной памяти, отсроченного воспроизведения, исполнительских функций, динамического праксиса. Кроме того, у пациентов основной группы отмечалось снижение произвольного контроля при выполнении функциональных проб простой и усложненной реакций выбора по батарее лобной дисфункции. При этом на дооперационном этапе между пациентами основной группы и группы сравнения не выявлено статистически значимых различий по общим суммарным баллам когнитивных шкал. В то время как послеоперационная оценка когнитивных функций продемонстрировала статистически значимое снижение качества выполнения когнитивных проб пациентами основной группы по нескольким показателям: концентрации внимания, исполнительской функции, объема рабочей оперативной памяти, отсроченного воспроизведения, динамического праксиса и регуляторных функций.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исходы кардиохирургических операций являются актуальной медицинской проблемой, особенно среди пациентов старших возрастных групп. Некоторые авторы заявляют, что по мере того как пациенты, перенесшие операцию, становятся старше возрастает вероятность развития ПОКД [11]. ПОКД, являясь осложнением раннего послеоперационного периода, ассоциируется с повышенной 6- и 12-месячной летальностью, при выживании пациентов снижает качество их жизни вследствие уменьшения автономности, функциональной активности личности [4, 37]. Следовательно, выявление и профилактика ПОКД являются первостепенной задачей. Патологические процессы, связанные с ПОКД, сложны, так как включают нейровоспаление, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, повреждение ГЭБ, нарушение нейротрофической поддержки и синаптическое повреждение [38]. Некоторые исследователи указывают на ПОКД как на фактор риска прогрессирования когнитивного дефицита вплоть до формирования деменции и даже задаются вопросом о существовании связи между наличием у пациента деменции или предрасположенности к болезни Альцгеймера и выраженностью ПОКД [39, 40].

Раннее распознавание и исключение вероятности других заболеваний, которые могут вызывать органический психосиндром, играют важную роль в лечении ПОКД. Поиск высокоспецифичного и чувствительного биомаркера является актуальной научной проблемой, требующей первоочередного решения. До настоящего времени нейрокогнитивная оценка остается оптимальным методом выявления ПОКД [7, 41]. В рамках настоящего исследования, оценивая дооперационное состояние когнитивных функций кардиохирургических больных с развитием ПОКД, нами выявлено, что в структуре ПОКД значимое место занимают нейродинамические и дизрегуляторные нарушения. Это согласуется с мнением Т. Oyoshi et al. (2023), которые наблюдали когнитивные дефициты внимания, памяти, психомоторных реакций и обнаружили более высокую частоту встречаемости ПОКД у пожилых пациентов [42].

Практическая значимость концепции ПОКД состоит в ранней диагностике факторов риска развития ПОКД, определении исходного состояния психических функций больных и раннего начала нейропротективного лечения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжающаяся общемировая тенденция старения населения создает проблему для многих отраслей медицины вследствие осложнений, ассоциированных со старением. Вероятность развития ПОКД возрастает по мере того как пациенты, перенесшие операции, становятся старше. При этом, несмотря на большой интерес к проблеме ПОКД, эффективный индикатор её прогнозирования отсутствует. Доказана гипотеза исследования, что дооперационное снижение когнитивных функций у лиц старших возрастных групп является фактором уязвимости мозга и облегчает формирование ПОКД на послеоперационном этапе. Обследование пациентов накануне плановой кардиохирургической операции показало, что встречаемость ПОКД на раннем послеоперационном этапе составила 24,8%. Применение клинко-психопатологического и нейропсихологического методов исследования позволило установить, что низкие показатели ориентировки, концентрации и объема внимания, оперативной памяти, отсроченного воспроизведения, исполнительских функций, динамического праксиса и произвольного контроля у лиц пожилого возраста на дооперационном этапе были свойственны пациентам с ПОКД. Структуру ПОКД составляли дизрегуляторные, нейродинамические и дисмнестические нарушения.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по основному плану НИР ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА, «Правилам клинической практики в РФ», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г., и одобрена этическим комитетом ГАУЗ Свердловской области «Областная клиническая больница» (протокол № 24 от 23.03.2021).

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А. Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции. Бюллетень медицинской науки. 2022. № 2 (26). С. 93-101. Neimark MI, Shmelev VV, Rakhmonov AA, Titova ZA. Prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction. Bulletin of Medical Science. 2022;2(26):93-101 (in Russian).
2. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. Adv Anesth. 2010;28(1):269-284. doi: 10.1016/j.aan.2010.09.003. PMID: 21151735; PMCID: PMC2998043.
3. Алексеева Т.М., Портник О.А. Особенности диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после кардиохирургических вмешательств (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 10. С. 86-90. Alekseeva TM, Portik OA. Diagnosis features of postoperative cognitive dysfunction in patients after cardiosurgical interventions (literature review). Consilium Medicum. 2018;20(10):86-90. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.10.86-90 (in Russian).
4. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology. 2009 Mar;110(3):548-55. doi: 10.1097/ALN.0b013e318195b569. PMID: 19225398.
5. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD group. The international study of postoperative cognitive dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand. 2001 Mar;45(3):275-89. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x. PMID: 11207462.
6. Cole DJ, Kharasch ED. Postoperative Brain Function: Toward a Better Understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. Anesthesiology. 2018 Nov;129(5):861-863. doi: 10.1097/ALN.0000000000002085. PMID: 30325803.
7. Liu J, Huang K, Zhu B, Zhou B, Ahmad Harb AK, Liu L, Wu X. Neuropsychological tests in post-operative cognitive dysfunction: methods and applications. Front Psychol. 2021 Jun 4;12:684307. doi: 10.3389/fpsyg.2021.684307. PMID: 34149572; PMCID: PMC8212929.
8. Vu T, Smith JA. An update on postoperative cognitive dysfunction following cardiac surgery. Front Psychiatry. 2022 Jun 15;13:884907. doi: 10.3389/fpsyg.2022.884907. PMID: 35782418; PMCID: PMC9240195.

9. Brodier EA, Cibelli M. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice. *BJA Educ.* 2021 Feb;21(2):75-82. doi: 10.1016/j.bjae.2020.10.004. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33889433; PMCID: PMC7810820.
10. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fradakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet.* 1998 Mar 21;351(9106):857-61. doi: 10.1016/s0140-6736(97)07382-0. Erratum in: *Lancet* 1998 Jun 6;351(9117):1742. PMID: 9525362.
11. Zhao Q, Wan H, Pan H, Xu Y. Postoperative cognitive dysfunction-current research progress. *Front Behav Neurosci.* 2024 Jan 30;18:1328790. doi: 10.3389/fnbeh.2024.1328790. PMID: 38357422; PMCID: PMC10865506.
12. Urits I, Orhurhu V, Jones M, Hoyt D, Seats A, Viswanath O. Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing Population. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019 Dec;47(6):439-447. doi: 10.5152/TJAR.2019.75299. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31828240; PMCID: PMC6886822.
13. Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, Roine RO, Soinne L. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav.* 2020 Sep;10(9):e01750. doi: 10.1002/brb3.1750. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681544; PMCID: PMC7507551.
14. O'Gara BP, Mueller A, Gasangwa DVI, Patxot M, Shaefi S, Khabbaz K, Banner-Goodspeed V, Pascal-Leone A, Marcantonio ER, Subramaniam B. Prevention of early postoperative decline: a randomized, controlled feasibility trial of perioperative cognitive training. *Anesth Analg.* 2020 Mar;130(3):586-595. doi: 10.1213/ANE.0000000000004469. PMID: 31569161; PMCID: PMC7154961.
15. Vu T, Smith JA. An Update on postoperative cognitive dysfunction following cardiac surgery. *Front Psychiatry.* 2022 Jun 15;13:884907. doi: 10.3389/fpsy.2022.884907. PMID: 35782418; PMCID: PMC9240195.
16. Varpaei HA, Farhadi K, Mohammadi M, Khafae Pour Khamseh A, Mokhtari T. Postoperative cognitive dysfunction: a concept analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2024 Jun 21;36(1):133. doi: 10.1007/s40520-024-02779-7. PMID: 38902462; PMCID: PMC11189971.
17. Тарасов В.О., Денисенко С.М., Талипова Р.В., Сыропятова С.А., Шадрина К.А., Алексеев В.А., Сиденкова А.П. Дооперационные факторы риска развития послеоперационного делирия при кардиохирургических вмешательствах (обзор). *Уральский медицинский журнал.* 2020. № 11 (194). С. 45-51. Tarasov VO, Denisenko SM, Talipova RV, Syropyatova SA, Shadrina KA, Alekseev VA, Sidenkova AP. Preoperative risk factors of postoperative delirium development in cardiac surgical interventions (review). *Ural Medical Journal.* 2020;11(194):45-51. <http://elib.usma.ru/handle/usma/19223> (in Russian).
18. Хазиева В.В., Абдырахманова А.К., Ковзель В.А., Ашеева Е.П., Берсенева А.Д., Сиденкова А.П. Гиппокампальная дисфункция как предиктор послеоперационного делирия у пациентов старших возрастных групп. *Уральский медицинский журнал.* 2019. № 14 (182). С. 48-54. Khazieva VV, Abdyrakhmanova AK, Kovzel VA, Asheeva EP, Bersenev AD, Sidenkova AP. Hippocampal dysfunction as a prediction of postoperative delirium in patients of older age groups. *Ural Medical Journal.* 2019;14(182):48-54. <http://elib.usma.ru/handle/usma/18822> (in Russian).
19. Arefayne NR, Berhe YW, van Zundert AA. Incidence and factors related to prolonged postoperative cognitive decline (POCD) in elderly patients following surgery and anaesthesia: A systematic review. *J Multidiscip Healthc.* 2023 Nov 9;16:3405-3413. doi: 10.2147/JMDH.S431168. PMID: 37964799; PMCID: PMC10642348.
20. Travica N, Lotfaliany M, Marriott A, Safavynia SA, Lane MM, Gray L, Veronese N, Berk M, Skvarc D, Aslam H, Gamage E, Formica M, Bishop K, Marx W. Peri-operative risk factors associated with post-operative cognitive dysfunction (POCD): An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *J Clin Med.* 2023 Feb 17;12(4):1610. doi: 10.3390/jcm12041610. PMID: 36836145; PMCID: PMC9965885.
21. Hua M, Min J. Postoperative cognitive dysfunction and the protective effects of enriched environment: A systematic review. *Neurodegener Dis.* 2020;20(4):113-122. doi: 10.1159/000513196. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33601385.
22. Li YL, Huang HF, Le Y. Risk factors and predictive value of perioperative neurocognitive disorders in elderly patients with gastrointestinal tumors. *BMC Anesthesiol.* 2021 Jul 19;21(1):193. doi: 10.1186/s12871-021-01405-7. PMID: 34281529; PMCID: PMC8287702.
23. Wu Y, Yu C, Gao F. Risk factors for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing surgery for oral malignancies. *Perioper Med (Lond).* 2023 Jul 20;12(1):42. doi: 10.1186/s13741-023-00330-2. PMID: 37468994; PMCID: PMC10357604.
24. Sadeghirad B, Dodsworth BT, Schmutz Gelsomino N, Goettel N, Spence J, Buchan TA, Crandon HN, Baneshi MR, Pol RA, Brattinga B, Park UJ, Terashima M, Banning LBD, Van Leeuwen BL, Neerland BE, Chuan A, Martinez FT, Van Vugt JLA, Rampersaud YR, Hatakeyama S, Di Stasio E, Milisen K, Van Grootven B, van der Laan L, Thomson Mangnall L, Goodlin SJ, Lungeanu D, Denhaerynck K, Dhakharia V, Sampson EL, Zywiell MG, Falco L, Nguyen AV, Moss SJ, Krewulak KD, Jaworska N, Plotnikoff K, Kotteduwa-Jayawardena S, Sandarage R, Busse JW, Mbuagbaw L. Perioperative factors associated with postoperative delirium in patients undergoing noncardiac surgery: an individual patient data meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 2;6(10):e2337239. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37239. PMID: 37819663; PMCID: PMC10568362.
25. Zhang S, Liu C, Sun J, Li Y, Lu J, Xiong X, Hu L, Zhao H, Zhou H. Bridging the gap: Investigating the link between inflammasomes and postoperative cognitive dysfunction. *Aging Dis.* 2023 Dec 1;14(6):1981-

2002. doi: 10.14336/AD.2023.0501. PMID: 37450925; PMCID: PMC10676784.
26. Sidenkova A., Baranskaya L., Levit A. Hippocampal dysfunction as predictor of postoperative delirium in elderly patients with cardiac surgeries. *Psychiatria Danubina. Abstracts*. 2019;31(suppl. 4):S646-700.
  27. Li X, Lai H, Wang P, Feng S, Feng X, Kong C, Wu D, Yin C, Shen J, Yan S, Han R, Liu J, Ren X, Li Y, Tang L, Xue D, Zhao Y, Huang H, Li X, Zhang Y, Wang X, Wang C, Jin P, Lu S, Wang T, Zhao G, Wang C; AP-PLE-MDT Research Team, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases. Risk Factors for postoperative cognitive decline after orthopedic surgery in elderly Chinese patients: A retrospective cohort study. *Clin Interv Aging*. 2024 Mar 19;19:491-502. doi: 10.2147/CIA.S436349. PMID: 38525317; PMCID: PMC10960540.
  28. Cortese GP, Burger C. Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: Postoperative cognitive delirium and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2017 Mar 30;322(Pt B):269-279. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.027. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27544872; PMCID: PMC5450823.
  29. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth*. 2017 Dec 1;119(suppl\_1):i115-i125. doi: 10.1093/bja/aex354. PMID: 29161395.
  30. Liu B, Huang D, Guo Y, Sun X, Chen C, Zhai X, Jin X, Zhu H, Li P, Yu W. Recent advances and perspectives of postoperative neurological disorders in the elderly surgical patients. *CNS Neurosci Ther*. 2022 Apr;28(4):470-483. doi: 10.1111/cns.13763. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34862758; PMCID: PMC8928923.
  31. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Кравченко Е.С., Боровкова Т.А., Хромцова О.М., Мещанинов В.Н. Соматическая патология у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих деменцией альцгеймеровского типа. *Успехи геронтологии*. 2022. Т. 35, № 4. С. 620-621. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Kravchenko ES, Borovkova TA, Khromtsova OM, Meshchaninov VN. Somatic pathology in elderly and senile individuals suffering from Alzheimer's type dementia. *Advances in Gerontology*. 2022;35(4):620-621 (in Russian).
  32. Zeng K, Long J, Li Y, Hu J. Preventing postoperative cognitive dysfunction using anesthetic drugs in elderly patients undergoing noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2023 Jan 1;109(1):21-31. doi: 10.1097/JS9.000000000000001. PMID: 36799783; PMCID: PMC10389238.
  33. Cascella M, Bimonte S. The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extra-hippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative cognitive dysfunction. *Neural Regen Res*. 2017 Nov;12(11):1780-1785. doi: 10.4103/1673-5374.219032. PMID: 29239315; PMCID: PMC5745823.
  34. Овезов А.М., Князев А.В., Пантелеева М.В., Лобов М.А., Борисова М.Н., Луговой А.В. Послеоперационная энцефалопатия: Патологические и морфологические основы ее профилактики под общей анестезией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015. Т. 7, № 2. С. 61-66. Ovezov AM, Knyazev AV, Panteleeva MV, Lobov MA, Borisova MN, Lugovoy AV. Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):61-66. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-61-66 (in Russian).
  35. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999 Jan;13(1):38-46. doi: 10.1097/00002093-199903000-00006. PMID: 10192641.
  36. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621-6. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.
  37. Reichenberg A, Dahlman KL, Mosovich S, Silverstein JH. Neuropsychiatric consequences of coronary artery bypass grafting and noncardiovascular surgery. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):85-91. doi: 10.31887/DCNS.2007.9.1/reichenberg. PMID: 17506228; PMCID: PMC3181844.
  38. Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, Sarafis P. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction. *Electron Physician*. 2017 Feb 25;9(2):3768-3775. doi: 10.19082/3768. PMID: 28465805; PMCID: PMC5410904.
  39. Vanderweyde T, Bednar MM, Forman SA, Wolozin B. Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(Suppl 3):91-104. doi: 10.3233/JAD-2010-100843. PMID: 20858967; PMCID: PMC3108154.
  40. Geng J, Zhang Y, Chen H, Shi H, Wu Z, Chen J, Luo F. Associations between Alzheimer's disease biomarkers and postoperative delirium or cognitive dysfunction: A meta-analysis and trial sequential analysis of prospective clinical trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2024 Mar 1;41(3):234-244. doi: 10.1097/EJA.0000000000001933. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38038408; PMCID: PMC10842675.
  41. Feinkohl I, Borchers F, Burkhardt S, Krampe H, Kraft A, Speidel S, Kant IMJ, van Montfort SJT, Aarts E, Kruppa J, Slooter A, Winterer G, Pischon T, Spiess C. Stability of neuropsychological test performance in older adults serving as normative controls for a study on postoperative cognitive dysfunction. *BMC Res Notes*. 2020 Feb 4;13(1):55. doi: 10.1186/s13104-020-4919-3. PMID: 32019577; PMCID: PMC7001199.
  42. Oyoshi T, Maekawa K, Mitsuta Y, Hirata N. Predictors of early postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients undergoing cardiac surgery: retrospective observational study. *J Anesth*. 2023 Jun;37(3):357-363. doi: 10.1007/s00540-023-03164-w. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36658371.

Поступила в редакцию 22.04.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Дик Карина Павловна, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. yareptiloid@gmail.com

Мельник Алена Александровна, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Пономарев Илья Александрович, ординатор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-1806-7321. ResearcherID rid89583.

Довлатова Анаис Тариковна, ординатор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0009-0001-6419-7047. ResearcherID rid89570.

Мамонова Алена Дмитриевна, врач анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». ORCID iD 0009-0005-1458-7521.

Левит Александр Львович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». ORCID iD 0000-0002-9112-1259.

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID AАН-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-код РИНЦ 3451-5677. Author ID 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.



Сиденкова Алена Петровна, sidenkovs@mail.ru

UDC 616.89-008.463-053.9:616.12-008.1:616-036.8

For citation: Dick K.P., Melnik A.A., Ponomarev I.A., Dovlatova A.T., Mamonova A.D., Levit A.L., Sidenkova A.P. Cognitive predictors of early postoperative cognitive dysfunction in elderly cardiac surgery patients. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 53-63. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-53-63](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-53-63)

## Cognitive predictors of early postoperative cognitive dysfunction in elderly cardiac surgery patients

**Dick K.P.<sup>1</sup>, Melnik A.A.<sup>1</sup>, Ponomarev I.A.<sup>1</sup>, Dovlatova A.T.<sup>1</sup>,  
Mamonova A.D.<sup>2</sup>, Levit A.L.<sup>1, 2</sup>, Sidenkova A.P.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Repin Street 3, 620128, Yekaterinburg, Russian Federation*

<sup>2</sup> *State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital no. 1"  
Vologradskaya Street, 185, 620102, Yekaterinburg, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Introduction.** Population aging causes an increase in age-related diseases and complications after surgical treatment. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common postoperative complication characterized by a high mortality risk, decreased functional capabilities of patients, and deterioration in their quality of life. **Objective:** to assess the preoperative state of cognitive functions in elderly cardiac surgery patients with POCD. **Materials.** A prospective observational study of patients was conducted at the Cardiac Surgery Department of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital, Yekaterinburg. After signing a voluntary informed consent to participate, 157 patients of mean age

63.47±7.65 years were included in the study sample, including 108 (68.8%) men and 49 (31.2%) women. The somatic condition of those patients was represented by compensated cardiovascular and comorbid diseases (gastrointestinal tract, endocrine system). **Methods:** clinical-psychopathological, neuropsychological, psychometric, statistical. Statistical data were calculated using the Statistica 7 for Windows statistical program. Statistical analysis of the results was performed using non-parametric criteria – Spearman, Fisher,  $\chi^2$ , descriptive statistics. **Results.** Two groups of patients were formed: the main group (n=39) – with POCD, the comparison group (n=118) – without POCD. At the preoperative stage, hippocampal, mixed, dysregulatory types of MCI and clinical signs of vascular subcortical dementia or Alzheimer's type dementia were detected. At the preoperative stage, the criteria of MCI (56.4%), moderate (12.8%) or mild (30.8%) dementia were documented in the main group, while in the comparison group, signs of cognitive disorders were frequently absent (49.7% versus 24.8%). The comparison of cognitive indices in patients of the main and comparison groups at the preoperative stage revealed statistically significant differences in the MMSE, MoCa, and FAB scales. Postoperative assessment of cognitive functions (attention concentration, executive function, working memory, delayed recall, dynamic praxis, and regulatory functions) showed a decrease in the quality of cognitive test performance in the main group. **Conclusion.** Examination of elderly patients before planned cardiac surgery allowed us to determine the incidence of POCD at an early postoperative stage – 24.8%. Using clinical-psychopathological and neuropsychological methods, it was established that low indices of orientation, concentration of attention, operational memory, delayed reproduction, executive functions, dynamic praxis, voluntary control at the preoperative stage were typical for patients with POCD. The structure of POCD comprised dysregulatory, neurodynamic and dysmnestic disorders.

**Keywords:** old age, postoperative cognitive dysfunction, cardiac surgery, complications.

Received April 22, 2024

Accepted September 09, 2024

Dick Karina P., assistant of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3081-338X. ResearcherID HIR-6884-2022. yarep-tiloid@gmail.com

Melnik Alena A., assistant of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AGV-0537-2022. ORCID iD 0000-0002-4218-6603.

Ponomarev Ilya A., Resident of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1806-7321. ResearcherID rid89583.

Dovlatova Anais T., Resident of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0001-6419-7047. ResearcherID rid89570.

Mamonova Alena D., anesthesiologist-resuscitator of State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital no. 1”, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0005-1458-7521.

Levit Alexander L., D.Sc. (Medicine), associate professor, professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology and Transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital no. 1”. Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9112-1259.

Sidenkova Alena P., D.Sc. (Medicine), associate professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AAH-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-code RSCI 3451-5677. Author ID 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.



Sidenkova Alena P., sidenkovs@mail.ru



# ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616.895.8:616.035.3-055.1:615.214:615.451.13:615.036

Для цитирования: Буданова А.А., Бойко Е.О., Зайцева О.Г. Терапия ПАВ-индуцированных психозов, ассоциированных с употреблением психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: результаты наблюдательного неинтервенционного исследования. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 64-70. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-64-70](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-64-70)

## Терапия ПАВ-индуцированных психозов, ассоциированных с употреблением психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра: результаты наблюдательного неинтервенционного исследования

**Буданова А.А., Бойко Е.О., Зайцева О.Г.**

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Несмотря на тесную связь между психическими расстройствами и употреблением ПАВ, существует мало исследований, касающихся терапевтических подходов и предупреждения неблагоприятных исходов с оценкой возможностей лечения. Наиболее эффективными современными препаратами, купирующими и симптомы шизофрении, и ПАВ-индуцированные психозы, вызванные употреблением психостимуляторов, являются антипсихотики. Предполагается, что в случае ПАВ-индуцированных психозов терапия антипсихотиками продолжается короткий период, при этом при воздержании от употребления ПАВ отмечается высокая вероятность формирования ремиссии. **Цель.** Сравнительное исследование двух тактик терапии ПАВ-индуцированных психозов, вызванных психостимуляторами у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. **Материал.** На выборке пациентов ( $n=43$ ) мужского пола с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра проведено наблюдательное неинтервенционное исследование лечения ПАВ-индуцированных психозов, ассоциированных с употреблением психостимуляторов. Из общей выборки в соответствии с терапевтическими протоколами сформированы две группы пациентов: группа 1 ( $n=22$ ) – использование антипсихотиков, группа 2 ( $n=21$ ) – использование антипсихотиков и инфузионной терапии. **Методы:** клинико-психопатологический (с учетом данных BPRS – краткой психиатрической оценочной шкалы, PANSS – шкалы позитивных и негативных синдромов), лабораторный (химико-токсикологическое исследование биологических жидкостей, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, анализы на RW, ВИЧ, гепатиты В и С), инструментальный (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки), статистический (в программе StatTech v. 3.1.6. при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка). **Результаты.** Выявленные высокие балльные показатели по шкале BPRS в первые сутки пребывания в стационаре свидетельствуют о тяжелом течении психоза, выраженном психомоторном возбуждении. Статистически значимые ( $p<0,001$ ) межгрупповые различия зарегистрированы к 4-му дню: общий балл в группе 2 был ниже, чем в группе 1, различия нивелировались к 8-му дню. По субшкале позитивных синдромов PANSS статистически значимые ( $p<0,001$ ) межгрупповые различия зафиксированы к 4-му дню терапии, средний балл в группе 2 был ниже, к 10-му дню средние баллы в группах статистически значимо не различались. В группе 1 развитие нежелательных явлений выявлено чаще ( $n=11$ , 50%), чем в группе 2 ( $n=6$ , в 28,6%). В начале наблюдения показатели АД превышали нормативные: в группе 1 –  $142,3\pm 15,1$  и  $88,7\pm 7,8$ , в группе 2 –  $141,8\pm 9,3$  и  $88,5\pm 4,3$ . Нормализация АД досталась происходила на 2-е сутки терапии, межгрупповая статистическая значимость различий регистрировалась со 2-го до 10-го дня. **Заключение.** Включение инфузионной терапии с целью купирования психозов, вызванных употреблением ПАВ у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, увеличивает общую эффективность терапевтического процесса: психомоторное возбуждение и другие психопродуктивные симптомы редуцируются в среднем на 4 дня быстрее, а также в более ранние сроки достигается стабилизация соматического состояния пациентов, минимизируются побочные эффекты при назначении антипсихотиков.

**Ключевые слова:** ПАВ-индуцированный психоз, психостимуляторы, психоактивные вещества, шизофрения, расстройства шизофренического спектра, антипсихотическая терапия, инфузионная терапия.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на непосредственную связь между употреблением ПАВ и психическими расстройствами, в литературе встречается мало исследований, касающихся лечения и исходов [1, 2, 3].

Наиболее эффективными препаратами на сегодняшний день, купирующими и симптомы шизофрении, и ПАВ-индуцированные психозы, вызванные употреблением психостимуляторов, являются антипсихотики [4]. В отличие от терапии шизофрении, предполагается, что в случае ПАВ-индуцированных психозов терапия антипсихотиками осуществляется за более короткий период, при этом при воздержании от употребления ПАВ вероятность формирования ремиссии высокая.

В отношении использования антипсихотической терапии не всё однозначно. Считается, что антипсихотики первого поколения при лечении таких пациентов дают негативные результаты [5], так как чаще развиваются нежелательные явления – экстрапирамидные расстройства, различные дискинезии [6]. Антипсихотики второго поколения могут быть более эффективными, поскольку оказывают влияние на дофаминовую систему: блокируют дофаминовые D2-рецепторы и  $\alpha$ 2-адренорецепторы, что приводит к выбросу норадреналина и снижению уровня дофамина. Клинически это проявляется в уменьшении влечения к употреблению ПАВ [5].

При психозах, вызванных употреблением ПАВ, чаще всего используются тактики, основанные на дезинтоксикационной терапии. В зависимости от клинического варианта психоза могут применяться антипсихотики, транквилизаторы, снотворные и даже средства для наркоза [7, 8, 9].

Несмотря на имеющиеся различия в клинической картине, по клинко-психопатологической структуре шизофренические психозы и ПАВ-индуцированные психозы у больных с расстройствами шизофренического спектра практически идентичны [10]. Зачастую возникают сложности при установлении природы психотического расстройства в силу многих причин: сокрытия пациентом правдивой информации, недостаточной осведомленности членов семьи об употреблении ПАВ, отсутствия объективных сведений о пациенте, невозможности лабораторного подтверждения факта употребления ПАВ [11, 12]. В связи с чем при госпитализации таких пациентов в психиатрическую больницу чаще всего используются психотропные препараты (антипсихотики, транквилизаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты) без проведения дезинтоксикации, что сказывается на длительности психоза, побочных эффектах, осложнениях терапии [13].

Следует отметить, что в настоящее время еще не утверждены научно обоснованные алгоритмы

терапии психозов сложного генеза. Тактика лечения психозов строится с учетом психического статуса пациента, по сути, является симптоматической [14]. Как следствие, сохраняется актуальность изучения разных терапевтических тактик при лечении ПАВ-ассоциированных психозов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. В литературе выделено два подхода: первый – использование антипсихотиков изолированно, что является стандартной схемой лечения психотических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, второй способ – назначение антипсихотиков в сочетании с дезинтоксикационной терапией [15].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное исследование двух тактик терапии ПАВ-индуцированных психозов, вызванных психостимуляторами у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Основной задачей исследования являлось изучение эффективности каждой терапевтической тактики. Параметрами оценки эффективности выбраны следующие: скорость редукции психомоторного возбуждения и других позитивных симптомов, длительность лечения, оценка возможности создания оптимального лекарственного режима для формирования приверженности терапии с учетом минимизации нежелательных явлений терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 43 пациента с коморбидными психическими и наркологическими диагнозами, при этом достоверность факта употребления ПАВ (психостимуляторов) была подтверждена химико-токсикологическим лабораторным методом исследования и данными объективного анамнеза.

В исследовании участвовали совершеннолетние мужчины, подписавшие информированное согласие на исследование, с установленными диагнозами по МКБ-10: F20, F21, F25, F15.1, F19, F15.xxH, F19.xxH, F15.4x, F19.4x, F15.5x, F19.5x. В исследование не включались пациенты: 1) с ранее установленными диагнозами по МКБ-10: F00-F09, F22, F24, F28, F29, F30-F39, F60-F69, G40, 2) с острыми или хроническими соматическими и неврологическими заболеваниями в стадии обострения, онкологическими и системными патологиями, препятствующими участию в исследовании, 3) с положительными анализами на RW, HIV, 4) отказавшиеся от участия в исследовании.

Пациенты были разделены на 2 группы, в отношении которых у 22 использовалась тактика лечения антипсихотиками (группа 1), а у оставшихся 21 – сочетание антипсихотиков с инфузионной терапией (группа 2).

В ходе исследования выявлено, что многие пациенты злоупотребляли несколькими видами ПАВ, сочетая следующие: алкоголь, каннабиноиды и психостимуляторы, опиоиды и психостимуляторы, алкоголь, холинолитики и психостимуляторы. На момент развития психотического расстройства все пациенты употребляли психостимуляторы (преимущественно синтетические катиноны).

Основные методы исследования: клинико-психопатологический, лабораторный, инструментальный, статистический. Для объективизации психометрических данных использовались стандартизированные шкалы: BPRS – краткая психиатрическая оценочная шкала), PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов. Лабораторные методы: химико-токсикологическое исследование биологических жидкостей (ХТИ), общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (БХ), анализы на RW, ВИЧ, гепатиты В и С. Инструментальное обследование: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки (Rg).

Математико-статистическая обработка данных, полученных в ходе сравнительного исследования, выполнена в программе StatTech v. 3.1.6. Проверка нормальности распределения осуществлена при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Категориальные показатели указаны в абсолютных значениях и в процентных долях. Для установления различий по шкалам использован критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. При межгрупповых сравнениях непрерывных данных с нормальным распределением использован непарный t-критерий Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

#### СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор антипсихотика зависел от выраженности психомоторного возбуждения, которое определяли по шкалам BPRS и PANSS (позитивные синдромы). Чаще всего использовались препараты с выраженным инцизивным действием в стандартных дозах: галоперидол 1,5-60 мг/сут перорально, 7,5-15 мг/сут в/м или в/в в 3 приема, трифлуоперазин 2-40 мг/сут перорально или 2-10 мг/сут в/м, левомепромазин 25-300 мг/сут перорально, 75-250 мг/сут в/м, 50-100 мг/сут в/в, зуклопентиксол 50-150 мг в/м 1 раз в течение 3 сут. Из атипичных антипсихотиков использовались рисперидон 2-8 мг/сут, оланзапин 5-20 мг/сут, которые назначались в виде монотерапии. Для корректного сравнения двух групп в зависимости от тактики лечения антипсихотиками дозы антипсихотических препаратов рассчитывались в соответствии с хлорпромазиновым эквивалентом, исходя из того, что 100 мг/сут хлорпромазина со-

ответствуют: галоперидол 2 мг, трифлуоперазин 2,8 мг, зуклопентиксол 25 мг, левомепромазин 60 мг, рисперидон 2 мг, оланзапин 5 мг [16]. При условии эквивалентной нагрузки антипсихотическими препаратами можно оценить эффективность инфузионной терапии.

Повышение или понижение доз антипсихотиков было обусловлено клиническими факторами, осуществлялось лечащими врачами, во всех случаях дозы соответствовали инструкции к лекарственному препарату. Выбор антипсихотика проводился на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении (КР, [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2)).

Допускалось использование бензодиазепинов (диазепам 30-60 мг/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 3-10 мг/сут), которые назначались симптоматически для купирования выраженного психомоторного возбуждения и бессонницы в первые 3 дня стационарного лечения (табл. 1).

**Т а б л и ц а 1. Терапевтическая тактика психотических расстройств**

| Препарат, суточная доза                                                                                                                           | Группа 1<br>(n=22) | Группа 2<br>(n=21) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Галоперидол 1,5-60 мг<br>Трифлуоперазин 2-40 мг<br>Левомепромазин 25-300 мг<br>Зуклопентиксол 50-150 мг<br>Рисперидон 2-8 мг<br>Оланзапин 5-20 мг | +                  | +                  |
| Диазепам 30-60 мг N3                                                                                                                              | +                  | +                  |
| Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 3-10 мг N3                                                                                                      | +                  | +                  |
| Инфузионная терапия: натрия хлорид 0,9% 400 мл, тиамин 50 мг/мл 2 мл, калия аспарагинат и магния аспарагинат (45,2 мг/мл и 40 мг/мл) 10 мл N5     | +                  | -                  |

Исключались не только сочетания традиционных антипсихотиков между собой, но и их комбинации с атипичными антипсихотиками. В случае клинической необходимости (в частности при развитии экстрапирамидных побочных эффектов) назначались корректоры нейролептической терапии (тригексифенидил).

Инфузионная терапия проводилась в малых объемах – 400 мл в сутки в течение 5 дней. Её цель заключалась в проведении дезинтоксикации, но в большей мере в коррекции электролитных и гемодинамических нарушений.

Таким образом, терапевтическими мишенями являлись: редукция психомоторного возбуждения и другой психопродуктивной симптоматики, коррекция гемодинамических и электролитных нарушений, детоксикация организма от психостимуляторов и их метаболитов.

Для соответствия критерию корректного сравнения групп период наблюдения был ограничен 10 днями. Оценка психопатологического состояния проводилась через день: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й дни.

После завершения периода наблюдения пациенты продолжали принимать лечение в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями. Если сопутствующая патология не являлась критерием исключения пациента из исследования, то лечение сопутствующей патологии так же проводилось согласно КР.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Баллы по шкале BPRS в первые сутки пребывания в стационаре составляли: в группе 1 –  $78,86 \pm 4,37$ , в группе 2 –  $79,58 \pm 3,52$  (табл. 1). Выявленные высокие балльные показатели свидетельствуют о тяжелом течении психоза, выраженном психомоторном возбуждении. Статистически значимые ( $p < 0,001$ ) межгрупповые различия были зарегистрированы к 4-му дню: в группе 2 общий балл был ниже, чем в группе 1. Эти различия между группами нивелировались к 8-му дню терапии (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Межгрупповые различия в динамике общего балла по шкале BPRS

| Группа          | День терапии     |                  |                    |                    |                  |                  |
|-----------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                 | 1-й              | 2-й              | 4-й                | 6-й                | 8-й              | 10-й             |
| Группа 1 (n=22) | $78,86 \pm 4,37$ | $69,14 \pm 8,24$ | $59,31 \pm 7,18$   | $36,52 \pm 6,32$   | $31,49 \pm 5,18$ | $25,08 \pm 3,11$ |
| Группа 2 (n=21) | $79,58 \pm 3,52$ | $66,73 \pm 4,13$ | $42,21 \pm 5,23^*$ | $29,78 \pm 8,31^*$ | $27,71 \pm 5,31$ | $23,13 \pm 2,12$ |

Примечание. Статистическая значимость: \* – межгрупповые различия при  $p < 0,001$  (критерий  $\chi^2$ -Пирсона).

В соответствии с субшкалой оценки позитивных синдромов шкалы PANSS отмечалась аналогичная динамика (табл. 3). Статистически значимые ( $p < 0,001$ ) межгрупповые различия зафиксированы к 4-му дню терапии (средний балл по шкале позитивных синдромов в группе 2 был ниже), к 10-му дню стационарного лечения данные различия нивелировались (средние баллы в группах статисти-

чески значимо не различались). По клиническому впечатлению врача с использованием результатов стандартизированной шкалы в первую очередь редуцировались психомоторное возбуждение, тревога и напряженность, а к концу 1-й недели – враждебность, агрессивность, подозрительность, дезорганизованное поведение и бессонница.

Т а б л и ц а 3. Межгрупповые различия в динамике по шкале PANSS (позитивные синдромы)

| Группа          | День терапии     |                  |                   |                    |                    |                  |
|-----------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
|                 | 1-й              | 2-й              | 4-й               | 6-й                | 8-й                | 10-й             |
| Группа 1 (n=22) | $33,52 \pm 3,63$ | $21,81 \pm 3,22$ | $20,86 \pm 2,15$  | $18,79 \pm 1,90$   | $15,97 \pm 4,13$   | $12,67 \pm 2,52$ |
| Группа 2 (n=21) | $34,47 \pm 4,71$ | $22,47 \pm 3,19$ | $17,7 \pm 3,38^*$ | $12,86 \pm 5,38^*$ | $10,71 \pm 1,19^*$ | $11,89 \pm 1,10$ |

Примечание. Статистическая значимость: \* – межгрупповые различия при  $p < 0,001$  (критерий  $\chi^2$ -Пирсона).

Использованные тактики терапии ПАВ-индуцированных психозов, вызванных психостимуляторами у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, снижают психомоторное возбуждение и психопатологические расстройства с разной скоростью: использование инфузионной терапии позволило достичь терапевтического результата в среднем на 4 дня быстрее.

Оценка безопасности предоставляемого лечения выполнена с учетом частоты развития нежелательных явлений в сравниваемых группах. Так, у пациентов группы 1 НЯ обнаружены чаще ( $n=11$ , 50%), чем в группе 2 ( $n=6$ , 28,6%). Причинно-следственная связь с проводимой терапией являлась неоднозначной во всех случаях, кроме тремора и скованности.

Т а б л и ц а 4. Межгрупповые различия динамики артериального давления при различных подходах к лечению

| Показатель                  | Группа 1 (n=22), $M \pm SD$ | Группа 2 (n=21), $M \pm SD$ | Уровень значимости |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Систолическое АД, 1-й день  | $142,3 \pm 15,1$            | $141,8 \pm 9,3$             | $p=0,379^*$        |
| Диастолическое АД, 1-й день | $88,7 \pm 7,8$              | $88,5 \pm 4,3$              | $p=0,449^*$        |
| Систолическое АД, 2-й день  | $127,5 \pm 11,2$            | $132,3 \pm 11,8$            | $p=0,030^{**}$     |
| Диастолическое АД, 2-й день | $79,9 \pm 7,7$              | $87,4 \pm 7,5$              | $p=0,002^*$        |
| Систолическое АД, 10-й день | $117,6 \pm 11,2$            | $131,5 \pm 12,6$            | $p=0,006^*$        |
| Диастолическое АД, 10 день  | $68,3 \pm 24,0$             | $78,5 \pm 14,8$             | $p=0,003^*$        |

Примечание. Статистическая значимость: \* – критерий Манна-Уитни, \*\* – непарный t-критерий Стьюдента.

Как показано в таблице 4, в рамках оценки безопасности проводимого лечения в динамике (1-й, 2-й, 10-й дни) у пациентов обеих групп сравнивались показатели артериального давления (АД, мм рт. ст.). Установлено, что в начале наблюдения показатели АД превышали нормативные: в группе 1 –  $142,3 \pm 15,1$  и  $88,7 \pm 7,8$ , в группе 2 –  $141,8 \pm 9,3$  и  $88,5 \pm 4,3$ . Примечательно, что нормализация систолического и диастолического АД происходила на 2-е сутки терапии. Впоследствии стабильное АД сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Межгрупповая статистическая значимость различий регистрировалась начиная со 2-го дня до 10-го дня включительно.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение терапевтических тактик показало, что включение в терапевтическую схему инфузионной терапии в малых объемах позволяет сократить длительность лечения в среднем на 4 дня, при этом выраженность возбуждения и психопатологической симптоматики снижается. Использование инфузионной терапии повышает безопасность терапии при коморбидной патологии, благотворно влияет на соматическое состояние пациентов и уменьшает частоту побочных эффектов, связанных с приемом антипсихотиков. Применение инфузионной терапии в комплексе с антипсихотиками является предпочтительной тактикой при купировании психозов, связанных с употреблением ПАВ.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по основному плану НИР ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 125 от 12.09.2023 г.).

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Green AI. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 7:31-5; quiz 36-7. PMID: 16961422.
- Murthy P, Chand P. Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 May;25(3):194-200. doi: 10.1097/YCO.0b013e328351a3e0. PMID: 22395768.
- Santucci K. Psychiatric disease and drug abuse. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Apr;24(2):233-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283504fbf. PMID: 22327950.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, Di Forti M, Taylor D. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):361-365. doi: 10.1192/bjp.bp.116.182683. PMID: 27802977.
- Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *J Subst Abuse Treat*. 2008 Jan;34(1):61-71. doi: 10.1016/j.jsat.2007.01.008. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17574793; PMCID: PMC2930488.
- Potvin S, Pampoulova T, Mancini-Marié A, Lipp O, Bouchard RH, Stip E. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jun;77(6):796-8. doi: 10.1136/jnnp.2005.079228. PMID: 16705205; PMCID: PMC2077473.
- Федотов И.А., Володин Б.Ю., Новиков В.В., Леонов Е.В., Шустов Д.И. Анализ клиники, подходов к терапии и исходов при делирии, вызванном воздействием синтетических катинонов: систематический обзор. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2023. Т. 11, № 2. С. 257-270. Fedotov IA, Volodin BYu, Novikov VV, Leonov EV, Shustov DI. Analysis of the clinical picture, approaches to therapy and outcomes in delirium caused by exposure to synthetic cathinones: a systematic review. *Science of the Young – Eruditio Juvenium*. 2023;11 (2):257-270. doi.org/10.23888/HMJ2023112257-270 (in Russian).
- Голубев С.А. Анализ данных отдалённого ка-тамнеза при шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015. № 5. С. 127-131. Golubev SA. The analysis of data of the long-term follow-up study in patients with schizophrenia with the first episode at youthful age. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015;5:127-13 (in Russian).
- Северцев В.В., Винникова М.А. Психозы, связанные с употреблением синтетических катинонов: клиничко-динамические особенности, подходы к лечению. *Всероссийский конгресс с международным участием «Психоневрология: Век XIX – Век XXI», посвященный 115-летию ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России и 165-летию со дня рождения В.М. Бехтерева [Электронное издание] / под общ. ред. Н.Г. Незнанова. Сборник тезисов. СПб., 2022. С. 194-196. Severtsev VV, Vinnikova MA. Psychoses associated with the use of synthetic cathinones: clinical and dynamic features, approaches to treatment. All-Russian Congress with International Participation “Psychoneurology: XIX Century – XXI Century”, dedicated to the 115th anniversary of the Bekhterev National Medical Research Center of PN of the Ministry of Health of the Russian Federation and the 165th anniversary of the birthday of VM Bekhterev [Electronic edition]. NG Neznanov, ed. Book of Abstracts. St. Petersburg, 2022:194-196 (in Russian).*

10. Буданова А.А., Бойко Е.О., Северцев В.В. ПАВ-индуцированные психозы у больных шизофренией. Вопросы наркологии. 2023. Т. 35, № 2. С. 60-73. Budanova AA, Boiko EO, Severtsev VV. Substance-induced psychotic disorders in patients with schizophrenia. Journal of Addiction Issues. 2023;35(2):60-73 (in Russian).
11. Менделевич В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы. Наркология. 2014. Т. 13, № 7 (151). С. 93-100. Mendelevich VD. Psychotic disorders due to drug use: current state of the problem. Narcology. 2014;13,7(151):93-100 (in Russian).
12. Сиволап Ю.П., Янушкевич М.В., Савченков В.А. Двойной диагноз: шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами. Неврологический вестник. 2017. Т. XLIX, № 2. С. 57-60. Sivolar YuP, Yanushkevich MV, Savchenkov VA. The dual diagnosis: schizophrenia and substance abuse. Neurological Bulletin. 2017;XLIX(2):57-60. doi: 10.17816/nb14070 (in Russian).
13. Дубатова И.В., Стоякин И.В., Карнаух К.А., Сафроненко А.В. Структурно-динамический анализ клинических проявлений и особенности терапии психотических расстройств у потребителей «дизайнерских» наркотиков. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 1 (98). С. 36-41. Dubatova IV, Stoyakin IV, Karnaukh KA, Safronenko AV. Structural-dynamic analysis of clinical manifestations and features of psychotic disorders therapy in users of “designer” drugs. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018;1(98):36-41. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-36-41](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-36-41) (in Russian).
14. Ракитин С.А., Усов Г.М. Типология психотических расстройств, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. Психиатрия и психофармакотерапия. 2020. № 6. С. 31-36. Rakitin SA, Usov GM. Typology of psychotic disorders, associated with modern synthetic psychoactive substances. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2020;6:31-36 (in Russian).
15. Добровольская А.Е., Софронов А.Г., Пашковский В.Э., Тявокина Е.Ю. Шизофрения, отягощенная аддиктивными расстройствами: учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2015. 48 с. Dobrovolskaya AE, Sofronov AG, Pashkovsky VE, Tyavokina EYu. Schizophrenia, aggravated by addictive disorders: a textbook. Saint Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 2015:48 (in Russian).
16. Филилеева О.В., Мосолов С.Н. Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов. Современная терапия психических расстройств. 2019. № 3. С. 36-44. Filileeva OV, Mosolov SN. Dose equivalents for antipsychotic drugs. Modern Therapy of Mental Disorders. 2019;3:36-44. doi: 10.21265/PSYPH.2019.49.35981 (in Russian).

Поступила в редакцию 30.04.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Буданова Альбина Андреевна, ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. ORCID iD 0000-0002-5009-4194. SPIN-код РИНЦ 3750-8906. Author ID РИНЦ 1210060.

Бойко Елена Олеговна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. ORCID iD 0000-0002-7692-2410. SPIN-код РИНЦ 9499-4030. Author ID РИНЦ 277212.

Зайцева Ольга Геннадиевна, к.м.н., доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. ORCID iD 0000-0002-5029-1577. SPIN-код РИНЦ 4888-7993. Author ID РИНЦ 678408.

✉ Буданова Альбина Андреевна, albina.a\_budanova@mail.ru

UDC 616.895.8:616.035.3-055.1:615.214:615.451.13:615.036

For citation: Budanova A.A., Boiko E.O., Zaitseva O.G. Therapy of substance-induced psychosis associated with the use of psychostimulants in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: results of an observational noninterventonal study. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 3 (124): 64-70. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-64-70](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-64-70)

## **Therapy of substance-induced psychosis associated with the use of psychostimulants in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: results of an observational noninterventonal study**

**Budanova A.A., Boiko E.O., Zaitseva O.G.**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University"  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Mitrofan Sedin Street 4, 350063, Krasnodar, Russian Federation*

**ABSTRACT**

**Introduction.** Despite the close association between mental disorders and substance use, there is little research on therapeutic approaches and prevention of adverse outcomes with the assessment of treatment options. The most effective modern drugs that relieve both the symptoms of schizophrenia and substance-induced psychosis caused by psychostimulants are antipsychotics. It is assumed that in the case of psychoactive substance-induced psychoses, antipsychotic therapy continues for a short period, while with abstinence from psychoactive substance use, there is a high probability of remission formation. **Objective.** A comparative study of two tactics for treating substance-induced psychosis caused by psychostimulants in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. **Material.** An observational noninterventive study of the treatment of psychostimulant-related psychoses was conducted on a sample of male patients (n=43) with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. Two groups of patients were formed from the total sample in accordance with therapeutic protocols: group 1 (n=22) – with the use of antipsychotics, group 2 (n=21) – with the use of antipsychotics and infusion therapy. **Methods:** clinical and psychopathological (taking into account the data of the Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS, and the Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), laboratory (chemical and toxicological examination of biological fluids, general blood and urine tests, biochemical blood test, RW, HIV, hepatitis B and C blood tests), instrumental (electrocardiography, chest radiography), statistical (in the StatTech v. 3.1.6 program using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk criteria). **Results.** The high scores on the BPRS scale revealed during the first day of hospital stay indicated a severe course of psychosis and pronounced psychomotor agitation. Statistically significant ( $p<0.001$ ) intergroup differences were recorded by day 4: the total score in group 2 was lower than in group 1, the differences were leveled by day 8. According to the PANSS positive syndrome subscale, statistically significant ( $p<0.001$ ) intergroup differences were documented by day 4 of the therapy, the average score in group 2 was lower; by day 10, the average scores in the groups did not differ statistically significantly. In group 1, the development of adverse events was detected more frequently (n=11, 50%) than in group 2 (n=6, 28.6%). At baseline, BP indices exceeded the normative ones: in group 1 –  $142.3\pm15.1$ ,  $88.7\pm7.8$ , in group 2 –  $141.8\pm9.3$ ,  $88.5\pm4.3$ . Normalization of BP occurred by day 2 of the therapy, the intergroup statistical significance of differences was documented from day 2 till day 10. **Conclusion.** The inclusion of infusion therapy for the relief of psychoses caused by the use of psychoactive substances in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders increases the overall effectiveness of the therapeutic process: psychomotor agitation and other positive symptoms are reduced on average by 4 days earlier, and stabilization of the somatic condition of patients is achieved earlier, side effects are minimized when prescribing antipsychotics.

**Keywords:** substance-induced psychosis, psychostimulants, psychoactive substances, schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, antipsychotic therapy, infusion therapy.

Received April 30, 2024

Accepted September 09, 2024

Budanova Albina A., assistant of the Department of Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5009-4194. SPIN-code RSCI 3750-8906. Author ID RSCI 1210060.

Boiko Elena O., D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7692-2410. SPIN-code RSCI 9499-4030. Author ID RSCI 277212.

Zaitseva Olga G., Cand. Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5029-1577. SPIN-code RSCI 4888-7993. Author ID RSCI 678408.



Budanova Albina A., albina.a\_budanova@mail.ru

# КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

УДК 616.891.6:616.8-009.17-055.26-053.31:364.628:364-785

Для цитирования: Золотова И.А. Особенности клинико-психологического консультирования женщин с учетом их психоэмоционального состояния при рождении ребенка с заболеванием в периоде новорожденности. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 71-78. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-71-78](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-71-78)

## Особенности клинико-психологического консультирования женщин с учетом их психоэмоционального состояния при рождении ребенка с заболеванием в периоде новорожденности

**Золотова И.А.**

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

### РЕЗЮМЕ

Актуальность продиктована необходимостью улучшения организации медицинской и социально-психологической помощи женщине в раннем послеродовом периоде при рождении ребенка с заболеванием. Знание об особенностях отношения к новорожденному и об уровне выраженности невротических состояний позволяют получить максимальный эффект в процессе терапии. **Цель:** установить уровень личностной включенности женщины и понимание ею ситуации, связанной с заболеванием новорожденного, оценить уровень невротических состояний, описать полученные в ходе исследования корреляции с психологическим компонентом гестационной доминанты в системе отношений «мать-дитя». **Материал и методы.** 4-летнее исследование выполнено в отделениях патологии новорожденных детей на базе различных медицинских организаций Центрального региона России. В исследовании приняли участие женщины ( $n=326$ ), имевшие детей с заболеванием в периоде новорожденности. Были сформированы две группы: основная ( $n=190$ , 58%) – с наличием опыта перинатальных потерь в анамнезе, контрольная ( $n=136$ , 42%) – с отсутствием опыта перинатальных потерь в анамнезе. Применялись психодиагностические опросники: Семантический дифференциал жизненной ситуации (Александрова О.В., Дерманова И.Б., 2018), адаптированная версия Теста отношений беременной (Добряков И.В., 2010), Клинический опросник невротических состояний (Яхин К.К., Менделевич Д.М., 1978). **Результаты.** У женщин основной группы с опытом перинатальных потерь в анамнезе депрессивное отношение к новорожденному коррелирует с высокими показателями по шкале астения ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), эйфорическое отношение – с невротическими проявлениями по шкале обсессивно-фобических нарушений ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ). В контрольной группе женщин установлены положительные корреляционные связи между шкалой позитивного ожидания от ситуации и 3 шкалами опросника оценки невротических состояний: истерический тип реагирования ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ), невротическая депрессия ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ), астения  $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ), а также между шкалой личной включенности с гипогестогнозическим отношением к близким ( $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ) и тревожным отношением к посторонним ( $r=0,40$ ,  $p<0,01$ ). **Заключение.** По результатам исследования составлены психологические портреты женщин: 1) с опытом перинатальных потерь в анамнезе: тревожный тип психологического компонента гестационной доминанты в отношении к новорожденному, эйфорическое отношение к себе, средний и низкий уровни включенности в ситуацию, высокие уровни тревоги, истерического типа реагирования и обсессивно-фобических нарушений, средний уровень проявления вегетативных нарушений, 2) без опыта перинатальных потерь в анамнезе: эйфорический тип психологического компонента гестационной доминанты в отношении новорожденного, средний уровень личной включенности, высокие уровни истерического типа реагирования и невротической депрессии, иногда симптомы астении, эйфорическое отношение к грудному вскармливанию. Выявление диагностически значимых особенностей переживания женщинами травматической ситуации, связанной с болезнью новорожденного, позволяет составить индивидуальную программу медико-психологического сопровождения в раннем послеродовом периоде с акцентом на принятии перспективы болезни ребенка.

**Ключевые слова:** клинико-психологическое консультирование, психотерапевтический комплаенс, отношение к новорожденному, астения, вегетативные нарушения, невротическая депрессия, рождение ребенка с заболеванием.



## ВВЕДЕНИЕ

Социально-психологическая и медицинская значимость проблемы наследственной и врожденной патологии новорожденных в современных условиях не утратила своей актуальности. Генезис заболеваний, встречающихся в периоде новорожденности, неоднороден, носит мультифакторный характер и часто обуславливает неожиданное столкновение женщины со стрессовой ситуацией. Лечебные и реабилитационные мероприятия недостаточно эффективны без психологического консультирования и психологического сопровождения женщин, беременность которых завершилась рождением ребенка с заболеванием в периоде новорожденности. Ретроспективное консультирование преследует свои задачи и направлено на стабилизацию актуального психоэмоционального состояния женщины. Оно не заменяет консультирование в раннем послеродовом периоде, когда женщина наиболее подвержена стрессовым факторам. Именно в этот момент наиболее востребованной является помощь со стороны клинического (перинатального) психолога профильными специалистами: неонатологам и акушерам-гинекологам.

Адекватно и аргументированно выстраивать конструктивный комплаенс с матерью больного ребенка представляется сложным для медицинского персонала по следующим причинам: во-первых, существуют различия в формировании отношения к новорожденному у женщин, беременность которых завершилась рождением ребенка с заболеванием. Во-вторых, женщины демонстрируют различные уровни личностной включенности, разное понимание ситуации и веры в положительное разрешение ситуации, связанной с рождением ребенка с заболеванием в периоде новорожденности. В-третьих, в зависимости от уровня самоконтроля психоэмоциональное состояние женщин имеет особенности, часто достигая критических показателей невротизации, и не всегда правильно интерпретируется медицинским персоналом.

Выявление диагностически значимых особенностей переживания травматической ситуации, связанной с болезнью новорожденного, лежит в основе консультирования и определяет векторную направленность дальнейшей работы с женщиной. Выраженность стресса может поддерживаться и усугубляться разными причинами. По данным зарубежных исследователей, материнский стресс (maternal perinatal, antenatal stress) рассматривается сквозь призму тревожно-фобических расстройств, сопряженных с депрессивной симптоматикой, центрированных на страхе родов (fear of childbirth, FOC) [1].

С точки зрения отечественных исследователей, «неизменно высокий уровень депрессивных состояний у женщин сохраняется в течение послеродового периода в случаях, когда он объективно связан с более сложным восстановлением организма после родов» [2]. Исследования выраженности невротизации у женщин в раннем послеродовом периоде при рождении ребенка с заболеванием, имеющих опыт перинатальных потерь в анамнезе, в настоящее время являются дефицитными [3].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить уровень личностной включенности женщины и понимание ею ситуации, связанной с заболеванием новорожденного, оценить уровень невротических состояний и описать полученные в ходе исследования корреляции с психологическим компонентом гестационной доминанты в системе отношений «мать-дитя».

Т.е. мы предполагали в рамках исследования описать психологический портрет/профиль женщины, беременность которой завершилась рождением ребенка с заболеванием, и на основании доминирующего радикала личности выстроить продуктивный психотерапевтический комплаенс со стороны медицинского персонала и клинического (перинатального) психолога.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделениях патологии новорожденных детей на базе различных медицинских организаций Центрального региона РФ в течение 4 лет. В исследовании приняло участие 326 женщин. Основным критерием при формировании выборки являлось рождение ребенка с заболеванием в периоде новорожденности. Состояние детей на момент исследования расценивалось как тяжелое и средней степени тяжести. Были скомплектованы основная (n=190, 58%) и контрольная (n=136, 42%) группы. Отличительным признаком для их формирования явилось наличие или отсутствие опыта перинатальных потерь в анамнезе [7]. У женщин основной группы количество перинатальных потерь распределилось следующим образом: 1 перинатальная потеря – 51%, 2 перинатальные потери – 28%, 3 потери и более – 21%.

Под перинатальной потерей мы понимаем любую ситуацию несостоявшейся беременности: прерывание беременности по медицинским показаниям, антенатальную гибель плода, летальность в неонатальном периоде. Внематочная беременность, неудача экстракорпорального оплодотворения, некурабельное бесплодие, выявление грубой патологии при обследовании и рождение ребенка-инвалида также являются опытом перинатальных потерь [8].

Для реализации поставленной цели был осуществлен подбор психодиагностических методик: 1) метод клинической беседы, 2) Семантический дифференциал жизненной ситуации для выявления когнитивных и эмоциональных компонентов субъективного восприятия особой жизненной ситуации в виде рождения ребенка с заболеванием (Александрова О.В., Дерманова И.Б., 2018) [4], 3) адаптированная версия Теста отношений беременной для диагностики нервно-психических нарушений у беременных на ранних этапах их развития (Добряков И.В., 2010) [5], 4) 6-шкальный Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний (Яхин К.К., Менделевич, 1998) [6].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования обработаны методом корреляционного анализа по Спирмену. В конечном итоге было получено мно-

го корреляций, но мы сфокусировали внимание на особенностях отношения к новорожденному, понимании, субъективном переживании, включенности в травмирующую ситуацию и уровне выраженности невротических реакций, отличающих женщин основной и контрольной групп при рождении ребенка с заболеванием.

В основной группе женщин с опытом перинатальных потерь в анамнезе были обнаружены высокие показатели по 3 шкалам опросника Семантический дифференциал жизненной ситуации (личная включенность, эмоциональное переживание ситуации, вера в преодолимость ситуации) и по 3 шкалам Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний (тревога, истерический тип реагирования и вегетативные нарушения).

**Т а б л и ц а 1. Корреляционные связи в основной группе женщин между шкалами по опросникам Семантический дифференциал жизненной ситуации и Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний**

| Семантический дифференциал<br>жизненной ситуации                   | Клинический опросник для выявления<br>и оценки невротических состояний |                                          |                                 |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| Наименование шкалы психодиагностического тестирования по опроснику |                                                                        |                                          |                                 |
| Эмоциональное переживание<br>ситуации                              | Шкала тревоги                                                          | Шкала истерического типа<br>реагирования | Шкала вегетативных<br>нарушений |
|                                                                    | 0,51***                                                                | 0,52***                                  | 0,49**                          |
| Личная включенность                                                | 0,27                                                                   | 0,41*                                    | 0,23                            |
| Вера в преодолимость ситуации                                      | 0,38*                                                                  | 0,26                                     | 0,51***                         |

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Превалирует мнение, что беременность является нормативным стрессом, свойственным каждой паре, ожидающей появления ребенка, он предсказуем и ожидаем в контексте страха беременности и родов в целом [9]. Рождение ребенка с заболеванием в большинстве случаев оказывается для женщин неожиданным событием, за исключением диагностированных во время беременности врожденных пороков развития. По результатам клинической беседы и в соответствии с данными адаптированного теста отношений беременной И.В. Добрякова [5] выявлено, что женщины с опытом перинатальных потерь в анамнезе чаще транслируют тревожное отношение к новорожденному ( $U=245,5$ ,  $p < 0,01$ ), опасаясь повторения сопряженной с риском ситуации, с другой стороны – эйфорическое отношение к себе как матери ( $U=245,5$ ,  $p < 0,01$ ), что отражает надежды на «прекрасное, беззаботное» материнство. При рождении ребенка в тяжелом состоянии реальность «искажается». Принятие ситуации проходит через эмоциональное реагирование (неудовлетворенность, страдание). Чем выше уровень эмоционального переживания, тем выше выявленные показатели по 3 шкалам: тревога ( $r=0,51$ ,  $p < 0,001$ ), истерический тип реагирования ( $r=0,52$ ,

$p < 0,001$ ), вегетативные нарушения ( $r=0,51$ ,  $p < 0,01$ ). Для женщин основной группы с опытом перинатальных потерь в анамнезе характерен как пограничный (от +1,28 до -1,28), так и болезненный характер выявляемых невротических состояний (менее -1,28).

Зафиксировано, что чем выше показатели по шкале вегетативных нарушений, тем ниже показатели по шкале личной включенности и выше показатели по шкале веры в преодолимость ситуации ( $r=0,51$ ,  $p < 0,001$ ). Отсутствие сбалансированной внутренней опоры, дефицит ресурсов для активной личной включенности и вовлеченности в ситуацию женщина необоснованно компенсирует ожиданиями положительного разрешения ситуации со стороны, оценивая ее «обыденной и повседневной» для медицинского персонала. Напротив, умеренная личная включенность и отсутствие веры в преодолимость ситуации связаны с высокими показателями по шкалам истерического типа реагирования и эмоционального переживания ситуации ( $r=0,52$ ,  $p < 0,001$ ), что сопровождается повышенной напряженностью, тревожностью, лабильностью настроения в связи с неудовлетворенностью материнских ожиданий и потребностей.

По данным литературы, появление тревожно-депрессивной симптоматики у женщин в послеродовой период взаимосвязано с типом психологического компонента гестационной доминанты [10]. Согласно полученным нами данным, эйфорическое отношение к ребенку у женщин с опытом перинатальных потерь в анамнезе коррелирует с невротическими проявлениями по шкале обсессивно-фобических нарушений ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ) в виде проявлений нозофобии, сопровождающихся нарушениями сна, раздражительностью, утомляемостью, усталостью даже при минимальной нагрузке ухода за ребенком, иррациональной тревогой. Транслируемая вовне демонстративная радость маскирует «непродуктивность поведения». У женщины выстраивается собственный, не всегда правомерный сценарий того, как будут развиваться события, как должен вести себя медицинский персонал и близкое окружение. То, что не соответствует её представлениям, вызывает эмоциональную реакцию страха и стремление уйти от проблем реальной жизни.

Депрессивное отношение к новорожденному коррелирует с высокими показателями по шкале астении. Депрессивное состояние проявляется истощением психофизических и эмоционально-личностных ресурсов, снижением саморегуляции в ответ на восприятие стрессовой ситуации рож-

дения больного ребенка и клинически выражается астенодепрессивным состоянием ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ). Сложно определить, что в этой ситуации является первичным. Можно предполагать, что депрессивное отношение к новорожденному является симптомом в структуре астенического синдрома. Однозначно можно утверждать, что в стрессовой ситуации рождения больного ребенка женщина не может остаться без квалифицированной помощи. При психологически диагностированной проблеме в раннем послеродовом периоде должна рассматриваться возможность консультирования психиатром (психотерапевтом).

В контрольной группе также установлены корреляционные связи. Женщины, не имеющие опыта перинатальных потерь в анамнезе, как правило, ожидают благоприятный исход завершения родов, рождение ребенка с заболеванием чаще всего является для них неожиданным событием, нелепой случайностью, повергающей в кризис. По литературным источникам, женщина не готова к вероятности рождения больного ребенка, принятию данной ситуации, предстоящим изменениям в жизни, что отражается в формировании проявлений истерического типа реагирования, сменяющихся симптомами невротической депрессии [3].

**Таблица 2. Корреляционные связи в контрольной группе женщин между шкалами по опросникам Семантический дифференциал жизненной ситуации и Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний**

| Семантический дифференциал<br>жизненной ситуации                   | Клинический опросник для выявления<br>и оценки невротических состояний |               |                                          |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| Наименование шкалы психодиагностического тестирования по опроснику |                                                                        |               |                                          |
| Позитивное ожидание<br>от ситуации                                 | Шкала невротической<br>депрессии                                       | Шкала астении | Шкала истерического<br>типа реагирования |
|                                                                    | 0,51***                                                                | 0,53***       | 0,48**                                   |
| Обыденность и повседневность<br>ситуации                           | 0,42**                                                                 | 0,47**        | 0,32*                                    |

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,01$ , \*\*\* –  $p<0,001$ .

В контрольной группе женщин, не имеющих опыта перинатальных потерь, установлены положительные корреляционные связи между шкалой позитивного ожидания от ситуации опросника Семантический дифференциал жизненной ситуации и 3 шкалами Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний: истерический тип реагирования ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ), невротическая депрессия ( $r=0,51$ ,  $p<0,001$ ), астения ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ). Полученные психодиагностические данные подтверждают наличие доверительной и оптимистичной установки к принятию медицинской помощи и готовность к психологическому сопровождению. По результатам клинической беседы, женщины склонны считать, что

для врачей ситуация, связанная с лечением ребенка, «привычная, обыденная, хорошо контролируемая», что укрепляет их уверенность в возможности позитивных результатов терапии ребенка, снижает уровень тревожных переживаний.

Установлена взаимосвязь между шкалой личной включенности с гипогестогнозическим отношением к близким ( $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ) и тревожным отношением к посторонним ( $r=0,40$ ,  $p<0,01$ ). Чем выше уровень личной включенности и отчетливее осознание ситуации, связанной с заболеванием новорожденного, тем чаще женщины демонстрируют гипогестогнозическое отношение к близким и тревожное отношение к посторонним, что выражается перепадами настроения, раздражением,

требовательностью к окружающим. Доминирующими становятся мысли о преодолении ситуации неопределенности и угрозы, связанной с болезнью ребенка. Окружающие из числа значимых близких становятся безразличными якобы из-за их бездействия и безжалостности к чужому горю. Ситуацией не хочется делиться и с теми, кто не входит в круг близких, но мог бы помочь посмотреть на ситуацию со стороны и разрешить её. Угрожающая бессмысленность и безнадежность будущего усиливают тревожное состояние и снижают адаптационный потенциал личности. Чем чаще женщины без опыта перинатальных потерь в анамнезе демонстрируют эйфорическое отношение к грудному вскармливанию, тем эмоциональнее они переживают сложившуюся ситуацию ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) и тем чаще из-за высокой степени беспокойства у них снижается самоконтроль. Положительная установка на грудное кормление, осуществить которое невозможно из-за тяжелого состояния новорожденного, поддерживает симптомы невротической депрессии. Ранее показана связь между выраженностью стресса и установками на интенсивное родительство у матерей, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья, что косвенно подтверждает результаты собственного исследования [11].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, по материалам исследования представлен психологический профиль женщин в ситуации рождения ребенка с заболеванием в двух группах: с опытом и без опыта перинатальных потерь в анамнезе. Актуальность исследования подтверждается статистическими данными, приведенными в зарубежных публикациях, аргументирующими, что примерно каждая пятая из беременных заканчивается перинатальной потерей [12, 13].

Женщины, имеющие опыт перинатальных потерь в анамнезе, преимущественно демонстрируют тревожный тип психологического компонента гестационной доминанты в отношении к новорожденному, эйфорическое отношение к себе как идеализируемой фигуре матери, средний и низкий уровни включенности в ситуацию, высокие уровни тревоги, истерического типа реагирования и обсессивно-фобических нарушений, средний уровень проявления вегетативных нарушений. Высокие показатели выраженности невротических состояний у этих женщин в виде тревоги и истерического типа реагирования, инициированных переживанием последствий психологической травмы, обусловлен дефицитом позитивных эмоций, недостаточным контролем ситуации и неопределенностью будущего ребенка. Наличие вегетативных нарушений является следствием длительного пребывания в стрессовой ситуации.

Женщины, не имеющие опыта перинатальных потерь в анамнезе, в ситуации рождения ребенка с заболеванием чаще демонстрируют эйфорический тип психологического компонента гестационной доминанты в отношении новорожденного. У них выявляются средний уровень личной включенности, высокие уровни истерического типа реагирования и невротической депрессии, иногда присутствуют симптомы астении. Чем чаще эти женщины демонстрируют эйфорическое отношение к грудному вскармливанию, тем более эмоционально, но не всегда адекватно переживают сложившуюся ситуацию и предвидят её развитие в будущем, пытаясь найти продуктивный способ её изменения.

Выявление диагностически значимых особенностей переживания женщинами травматической ситуации, связанной с болезнью новорожденного, позволяет составить индивидуальную программу медико-психологического сопровождения в раннем послеродовом периоде с акцентом на принятии перспективы болезни ребенка. Показано, что социальная и психологическая поддержка может иметь значительные прямые эффекты, уменьшая стресс и ролевое напряжение женщины при реализации роли матери в семейной системе в раннем послеродовом периоде [14, 15].

Знание об отношении женщины к грудному вскармливанию и к новорожденному с учетом особенностей ее эмоционального переживания ситуации и уровня выраженности невротических состояний помогает при выстраивании продуктивного комплаенса с женщиной как врачу, так и среднему медицинскому персоналу. Клинический (перинатальный) психолог призван устранить возможные коммуникативные барьеры в адекватном восприятии ситуации и уменьшить уровень стресса женщины при рождении ребенка с заболеванием в раннем послеродовом периоде.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

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

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Работа выполнена в рамках прикладной НИР ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России без привлечения внешнего финансирования при проведении исследования.

### **СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Проведенное исследование соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА и одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 49 от 30.09.2021 г.).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rondung E, Thomtén J, Sundin Ö. Psychological perspectives on fear of childbirth. *J Anxiety Disord*. 2016 Dec;44:80-91. doi: 10.1016/j.janxdis.2016.10.007. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27788373.
2. Коргожа М.А. Динамика депрессивных проявлений у женщин в раннем и позднем послеродовых периодах. *Научное мнение*. 2017. № 11. С. 40-46. Korgozha MA. Dynamics of depressive manifestations in women in the early and late postpartum periods. *Scientific Opinion*. 2017;11:40-46 (in Russian).
3. Золотова И.А. Исследование невротических состояний у женщин, беременность которых закончилась рождением ребенка с заболеванием в периоде новорожденности. *Поляковские чтения 2023. Третьи Поляковские чтения по клинической психологии (к 95-летию Ю.Ф. Полякова): Сборник материалов Всерос. научно-практ. конф. с международным участием. М.: МГППУ, 2023. С. 191-195. Zolotova IA. Study of neurotic states in women whose pregnancy ended in the birth of a child with a disease in the neonatal period. *Polyakov readings 2023. The third Polyakov readings on clinical psychology (for the 95th anniversary of YuF Polyakov): Collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation. Moscow: Moscow State University of Psychology and Education, 2023:191-195 (in Russian).**
4. Александрова О.В., Дерманова И.Б. Семантический дифференциал жизненной ситуации. *Консультативная психология и психотерапия*. 2018. Т. 26 № 3. С. 127-145. Aleksandrova OV, Dermanova IB. Semantic differential of life situation. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2018;26(3):127-145. doi: 10.17759/cpp.2018260307 (in Russian).
5. Добряков И.В. Перинатальная психология. 2-е изд. СПб.: Питер, 2015. 347 с. Dobryakov IV. *Perinatal Psychology*. 2nd ed. St. Petersburg: Piter Publishing House, 2015:347 (in Russian).
6. Яхин К.К., Менделевич Д.М. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний. *Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. М.: МЕДпресс, 1998. С. 545-552. Yakhin KK, Mendelevich DM. Clinical questionnaire for detection and assessment of neurotic states. *Clinical and medical psychology: Practical Handbook*. Moscow: MEDpress Publishing House, 1998:545-552 (in Russian).*
7. Золотова И.А. Личностные и регуляторные ресурсы женщины в ситуации рождения ребенка с заболеванием в период новорожденности. *Личностные и регуляторные ресурсы человека в условиях социальных вызовов: Сб. материалов VII Междунар. научно-практ. конф. Ставрополь: СКФУ, 2023. С. 222-230. Zolotova IA. Personal and regulatory resources of a woman in a situation of giving birth to a child with a disease in the neonatal period. *Personal and regulatory resources of a person in the context of social challenges: Collection of materials of the VII International scientific and practical conference*. Stavropol: Publishing House of the North Caucasus Federal University, 2023:222-230 (in Russian).*
8. Агаркова И.В. Клинико-психологический анализ влияния перинатальных потерь в прошлом на психическое течение беременности в настоящем. *Аллея Науки*. 2022. Т. 1, № 4 (67). С. 121-134. Agarkova IV. Clinical and psychological analysis of the influence of perinatal losses in the past on the mental course of pregnancy in the present. *Alley of Science*. 2022;1,4 (67):121-134 (in Russian).
9. Одинцова О.Ю., Крюкова Т.Л., Барабошин А.Т. Пренатальный диадический стресс как контекст страха беременности и родов. *Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика*. 2020. Т. 26, № 2. С. 127-133. Odintsova OYu, Kryukova TL, Baraboshin AT. Prenatal dyadic stress as a context of fear of pregnancy and childbirth. *Bulletin of Kostroma State University. Series: Pedagogy. Psychology. Sociokinetics*. 2020;26(2):127-133. doi: 10.34216/2073-1426-2020-26-2-127-133 (in Russian).
10. Кузьмина А.С., Прайзендорф Е.С. Тревожно-депрессивная симптоматика в контексте типа отношения к беременности у женщин в послеродовый период. *Психолог*. 2023. № 3. С. 46-62. Kuzmina AS, Preisendorf ES. Anxiety-depressive symptoms in the context of the type of attitude towards pregnancy in women in the postpartum period. *Psychologist*. 2023;3:46-62. doi: 10.25136/2409-8701.2023.3.38268 (in Russian).
11. Севастьянова У.Ю., Тихонова И.В. Установки на интенсивность родительства в контексте выраженности стресса родителей детей с ОВЗ. *Человек, субъект, личность: перспективы психологических исследований: Материалы Всерос. науч. конф., посвящ. 90-летию со дня рождения А.В. Брушлинского и 300-летию основания РАН. М.: Институт психологии РАН, 2023. С. 1219-1223. Sevast'yanova UYu, Tikhonova IV. Attitudes towards the intensity of parenting in the context of the severity of stress in parents of children with disabilities. *Man, subject, personality: prospects for psychological research: Proceedings of the All-Russian scientific conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of A.V. Brushlinsky and the 300th anniversary of the founding of the Russian Academy of Sciences*. Moscow: Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, 2023:1219-1223 (in Russian).*
12. Leon IG. Helping families cope with perinatal loss [Web resource]. *The Global Library of Women's Medicine*. November 2008. doi: 10.3843/GLOWM.10418.
13. Hughes P, Riches S. Psychological aspects of perinatal loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Apr;15(2):107-11. doi: 10.1097/00001703-200304000-00004. PMID: 12634601.

14. Swanson V, Hannula L. Parenting stress in the early years – a survey of the impact of breastfeeding and social support for women in Finland and the UK. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Sep 10;22(1):699. doi: 10.1186/s12884-022-05010-5. PMID: 36088286; PMCID: PMC9463736.
15. Zhao M, Fu W, Ai J. The mediating role of social support in the relationship between parenting stress and resilience among Chinese parents of children with disability. *J Autism Dev Disord*. 2021 Oct;51(10):3412-3422. doi: 10.1007/s10803-020-04806-8. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33386552.

Поступила в редакцию 19.04.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Золотова Ирина Александровна, неонатолог, клинический психолог, кандидат психологических наук, доцент кафедры психологии и педагогики ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 2770-9166. ORCID iD 0009-0007-5041-0082. Author ID РИНЦ 1101615.



Золотова Ирина Александровна, iazolotova@mail.ru

UDC 616.891.6:616.8-009.17-055.26-053.31:364.628:364-785

For citation: Zolotova I.A. Features of clinical and psychological counseling of women taking into account their psycho-emotional state at the birth of a child with a disease in the neonatal period. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 71-78. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-71-78](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-71-78)

## Features of clinical and psychological counseling of women taking into account their psycho-emotional state at the birth of a child with a disease in the neonatal period

**Zolotova I.A.**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Revolutsionnaya Street 5, 150000, Yaroslavl, Russian Federation*

### ABSTRACT

The relevance is dictated by the need to improve the organization of medical and socio-psychological care for women in the early postpartum period when giving birth to a child with a disease. Knowledge of the characteristics of the attitude towards the newborn and the level of severity of neurotic states allows achieving the maximum effect in the therapy process. **Objective:** to establish the level of personal involvement of a woman and her understanding of the situation associated with the disease of a newborn, to assess the level of neurotic states, to describe the correlations obtained during the study with the psychological component of the gestational dominant in the "mother-child" relationship system. **Material and Methods.** A 4-year study was conducted in the departments of pathology of newborns at various medical organizations in the Central region of Russia. The study involved women (n=326) who had children with the disease in the neonatal period. Two groups were formed: the main group (n=190, 58%) – with a history of perinatal loss, the control group (n=136, 42%) – with no history of perinatal loss. Psychodiagnostic questionnaires were used: Semantic Differential of Life Situation (Aleksandrova O.V., Dermanova I.B., 2018), an adapted version of the Pregnant Woman's Relationship Test (Dobryakov I.V., 2010), and the Clinical Questionnaire of Neurotic States (Yakhin K.K., Mendelevich D.M., 1978). **Results.** In women of the main group with a history of perinatal loss, a depressive attitude towards the newborn correlated with high scores on the asthenia scale ( $r=0.39$ ,  $p<0.05$ ), and a euphoric attitude correlated with neurotic manifestations on the obsessive-phobic disorders scale ( $r=0.41$ ,  $p<0.05$ ). In the control group of women, positive correlations were established between the scale of positive expectations from the situation and 3 scales of the questionnaire for assessing neurotic states: hysterical type of response ( $r=0.48$ ,  $p<0.01$ ), neurotic depression ( $r=0.51$ ,  $p<0.001$ ), asthenia ( $r=0.53$ ,  $p<0.001$ ), as well as between the scale of personal involvement with a hypogestognostic attitude towards loved ones ( $r=0.44$ ,  $p<0.01$ ) and an anxious attitude towards strangers ( $r=0.40$ ,  $p<0.01$ ). **Conclusion.** Based on the results of the study, psychological portraits of women were compiled: 1) with a history of perinatal losses: an anxious type of the psychological component of the gestational dominant in relation to the newborn, a euphoric attitude towards oneself, average and low levels of involvement in the situation, high levels of anxiety, hysterical type of reaction and obsessive-phobic disorders, an average level of manifestation of vegetative disorders, 2) without experience of perinatal losses in the anamnesis: a euphoric type of the psychological component of the gestational dominant in relation to the newborn, an average level of personal involvement, high levels of hysterical type of reaction and neurotic depression, sometimes symptoms of asthenia, a euphoric attitude towards breastfeeding. Identification of diagnostically significant features of women's experience of a traumatic situation associated with a newborn's illness allowed compiling the individual program of medical and psychological support in the early post-partum period with an emphasis on accepting the prospect of the child's illness.

**Keywords:** clinical and psychological counseling, psychotherapeutic compliance, attitude towards the newborn, asthenia, vegetative disturbances, neurotic depression, birth of a child with an illness.

Received April 19, 2024

Accepted September 09, 2024

Zolotova Irina A., neonatologist, clinical psychologist, candidate of psychological sciences, associate professor of the Department of Psychology and Pedagogy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2770-9166. ORCID iD 0009-0007-5041-0082. Author ID RSCI 1101615.

✉ Zolotova Irina A., [iazolotova@mail.ru](mailto:iazolotova@mail.ru)

# ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ

УДК 616.853:616.891.7:616.89-008.46:159.9.072:616-036.8

Для цитирования: Михайлов В.А., Якунина О.Н., Шова Н.И., Коровина С.А. Оценка когнитивного статуса в оптимизации программ персонализированной терапии больных эпилепсией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 79-87. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-79-87](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-79-87)

## Оценка когнитивного статуса в оптимизации программ персонализированной терапии больных эпилепсией

Михайлов В.А., Якунина О.Н., Шова Н.И., Коровина С.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Жалобы на интеллектуально-мнестические нарушения (речевых функций, памяти, внимания, мышления), которые пациенты могут предъявлять на приеме у врача, находятся на втором месте после жалоб на приступную двигательную, чувствительную симптоматику. Некоторые исследования показывают, что от 60% до 70% людей с эпилепсией имеют когнитивные нарушения. **Цель:** оценить особенности когнитивного функционирования у больных эпилепсией с использованием оценочных шкал и опросников. **Материалы и методы.** Проведено обследование и лечение больных ( $n=458$ ) эпилепсией, из них 123 – с длительностью болезни от нескольких недель до 3 лет, 250 – более 3 лет, 85 – с ремиссией эпилептических припадков (основная группа). В качестве контрольной группы обследованы 40 практически здоровых людей, тождественных по полу и возрасту пациентам основной группы. При сборе анамнеза получены сведения о возникновении и развитии заболевания, результаты клинических исследований. При изучении психического статуса и жалоб по данным историй болезни применяли контент-анализ. В рамках психологического тестирования при диагностике эпилепсии использовали экспериментально-психологические методики для оценки когнитивных функций: 1) Цифровая корректурная проба (Аматунни В.Н., 1969), 2) Запоминание 10 слов (Лурия А.Р., 1973), 3) Оценка визуальной (зрительной) ретенции (Бентон А.Л., 1942), 4) Исключение лишнего предмета – верность обобщений (Зейгарник Б.В., 1963), 5) Шкала интеллекта (WAIS, Векслер Д., 1955) и её отдельные субтесты. **Результаты.** По сравнению с практически здоровыми респондентами больные эпилепсией затрачивали больше времени для выполнения Цифровой корректурной пробы ( $754,60 \pm 48,96$  против  $604,53 \pm 27,29$  сек), запоминали меньшее количество предъявляемых слов ( $36,40 \pm 1,30$  против  $41,40 \pm 1,30$ ) по методике запоминания 10 слов, допускали большее количество ошибок в целом, ошибок опущения и деформации фигур по тесту Бентона, испытывали затруднения в понимании родовидовых соотношений между предметами и подборе обобщающих слов, проявляли патологическую обстоятельность (инертность и торпидность) по методике Исключение лишнего предмета, набрали меньшее количество баллов по невербальной ( $91,91 \pm 1,93$  против  $101,00 \pm 1,06$ ) и полной ( $101,57 \pm 2,08$  против  $110,20 \pm 0,83$ ) итоговой статистической оценке, имели высокий процент оценок, относящихся к низкой норме и уровню умственного дефекта, по тесту Векслера. По мере увеличения возраста пациентов усиливается торпидность психической деятельности, отмечаются низкий уровень активного внимания и памяти, слабость зрительно-моторной координации, снижение конструктивных навыков и способности к познавательной активности. У больных эпилепсией с помощью диагностического психологического исследования выявляются гетерогенные нарушения когнитивной сферы, обусловленные сочетанным воздействием клинических, психологических и социальных факторов. Они динамичны, степень их выраженности возрастает при прогрессивном течении заболевания и сглаживается при улучшении самочувствия пациента и достижении ремиссии припадков. **Выводы.** Использование психолого-психодиагностического тестирования при установленном диагнозе эпилепсии должно стать стандартной процедурой в рутинной клинической практике для оценки нарушений памяти, внимания, ориентации, зрительно-пространственных функций, речи, праксиса и мышления с целью повышения эффективности терапии, направленной на улучшение качества жизни и функционирования больных эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, когнитивные нарушения, диагностика, психологическое тестирование, непсихотические психические расстройства, депрессия, инсомния, противоэпилептические препараты.



## ВВЕДЕНИЕ

Эпилептические приступы являются результатом аномального функционирования потенциал-зависимых и медиатор-зависимых ионных каналов, что может сделать нейроны электрически гиперактивными. Пациенты, страдающие эпилепсией, также подвержены многим другим проблемам со здоровьем. Для многих из них коморбидные нарушения более обременительны, чем сами приступы. Жалобы на нарушения речевых функций, памяти, внимания, мышления, которые пациенты могут предъявлять на приеме у врача, находятся на втором месте после жалоб на приступы. Эпилептические припадки могут вызывать как морфологические, так и функциональные изменения в головном мозге, проявляясь непсихотическими психическими расстройствами, в том числе аффективными расстройствами и когнитивными нарушениями [1]. Частые приступы вызывают окислительный стресс, потерю нейронов, в основном в гиппокампе или энторинальной коре, которая является одной из областей, тесно связанных с когнитивной обработкой, дисфункцию нейрогенеза, изменения факторов роста, таких как BDNF, и воспаление в головном мозге [2].

Если эпилептические приступы не контролировать должным образом, то со временем они могут привести к стойкой когнитивной дисфункции. Трудности в познавательной сфере – одна из самых распространенных проблем среди больных эпилепсией, однако нарушение восприятия, ощущений, внимания, памяти часто упускают из виду. В некоторых исследованиях показано, что от 60% до 70% людей с эпилепсией имеют когнитивные нарушения [3]. Коморбидные когнитивные нарушения многофакторны и связаны с причиной и возрастом дебюта эпилепсии, частотой приступов, уровнем образования и получаемой пациентом фармакотерапией. Когнитивные нарушения часто могут идентифицироваться во время диагностики эпилепсии, как показано в исследовании 155 пациентов с недавно диагностированной эпилепсией, ранее не получавших противосудорожную терапию [4]. Выявленные баллы по ряду нейропсихологических тестов, проведенных до терапии, сравнивали с баллами 87 здоровых людей из контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу. После поправки на возраст, пол и образование пациенты показали худшие результаты, чем здоровые контрольной группы, по 6 оценочным когнитивным тестам из 14, особенно в области оценки памяти и скорости психомоторных реакций. Эти показатели нельзя было объяснить только количеством приступов, типом эпилепсии или аффективным фоном. Возможно, когнитивные нарушения могут предшествовать самому эпилептическому приступу.

Было также отмечено, что характер когнитивного «эпилептического» дефицита может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим, хроническим и «деградирующим» (приводящим к развитию деменции). А. Aldenkamp [5] выделил 3 типа когнитивных нарушений при эпилепсии: снижение памяти и нарушение внимания, ухудшение способности к освоению новой информации и замедление имеющихся навыков. Были описаны особенности нарушений памяти у пациентов с эпилепсией: транзиторная эпилептическая амнезия, снижение долговременной памяти, ускорение процесса забывания имеющейся долгое время информации.

Взаимосвязь между этиологией эпилепсии и когнитивными функциями является сложной [6]. На когнитивные способности существенное влияние оказывает анатомическое расположение очага эпилептической активности [7].

Выявлено, что повторяющиеся приступы могут вызывать повреждение гиппокампа на протяжении всей жизни пациента, так как происходят структурные (гистологические) и функциональные изменения. Гистологические изменения включают селективную и обширную потерю нейронов в областях CA1 и CA3 и вокруг концевой ветви, где клетки области CA2 сохранены [8]. При других типах эпилепсии потеря нейронов может наблюдаться во всех областях гиппокампа.

В исследовании авторов из США обнаружено, что у мышей после спровоцированных в течение 11 дней приступов в результате проведенной диссекции гиппокампов зарегистрированы следующие изменения: снижение потенциала действия, увеличение экспрессии воспалительных цитокинов в гиппокампе (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6), повышение фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [9]. Изменения синаптической пластичности в первую очередь были вызваны IL-1 $\beta$ . Измеряли возбуждающие постсинаптические потенциалы вокруг области CA1 в гиппокампе: снижение потенциала действия интерпретировали как следствие нарушения молекулярных механизмов пластичности нейронов, в том числе механизмов, связанных с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) или изменениями их субъединиц. По данным исследователей из Словении, когнитивные нарушения чаще встречаются у больных эпилепсией, принимающих более 2 противосудорожных препаратов [10]. Кроме того, в ряде исследований отмечается, что более старые поколения противосудорожных препаратов (например, фенобарбитал, карбамазепин, вальпроовая кислота и фенитоин) вызывают значительно больше побочных эффектов и негативно влияют на когнитивные функции по сравнению с более новыми группами, за исключением топирамата.

Так, ламотриджин и левитирацетам оцениваются как препараты первого выбора при противоэpileптической терапии, так как оказывают меньшее влияние на когнитивные процессы [11].

Более высокая частота когнитивных нарушений у пожилых людей с эpileпсией, безусловно, вызывает вопросы о том, могут ли у этих людей быть повышенные показатели прогрессирования деменции, особенно у лиц с височной эpileпсией [12]. Механизмы, лежащие в основе повышенной вероятности развития деменции, окончательно не установлены. Обсуждается, что часть риска, видимо, связана с тем, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и/или сосудистой деменцией действительно чаще развивается эpileпсия [13].

Современное изучение особенностей когнитивных функций больных эpileпсией является частью комплексного многомерного исследования не психотических психических нарушений, т.е. феноменов, которые не достигают уровня психопатологических проявлений и включаются в понятие изменения личности. Прогрессивной тенденцией является стремление ученых дать целостную и обобщенную характеристику личности больных эpileпсией с одновременным учетом клинических, психофизиологических, структурно-морфологических, психологических и социальных факторов.

#### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценить особенности когнитивного функционирования у больных эpileпсией с использованием оценочных шкал и опросников.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 458 больных эpileпсией, включенных в основную группу, среди них 123 пациента с длительностью болезни от нескольких недель до 3 лет, 250 больных с течением заболевания более 3 лет, 85 пациентов с ремиссией эpileптических припадков (средняя длительность заболевания до наступления ремиссии составила 12 лет, продолжительность ремиссии от 1 года до 18 лет). До наступления ремиссии у пациентов наблюдались припадки различного характера. В качестве контрольной группы обследованы 40 практически здоровых людей, соответствующих по полу и возрасту пациентам основной группы.

При сборе материала исследования подробно изучались истории болезни обследованных пациентов, из которых получены сведения о возникновении и развитии заболевания, результаты клинических исследований. При изучении психического статуса и жалоб больных по данным историй болезни применялся метод контент-анализа.

В рамках психологического тестирования при диагностике эpileпсии применялось 5 экспериментально-психологических методик для оценки когнитивных функций больных эpileпсией.

С помощью Цифровой корректурной пробы оценивали следующие показатели: время выполнения всего задания, количество пропущенных и неправильно вычеркнутых цифр, строк [14]. При оценке качества выполнения каждого индивидуального задания учитывались коэффициент вработываемости или утомления, особенности распределения ошибок в поле задания, соотношение их в правой и левой половинах.

Методика запоминания 10 слов использована для диагностики объема и скорости слухоречевого запоминания [15] в виде показателей: количество правильно воспроизведенных слов за 5 последовательных предъявлений ряда из 10 слов, порядок и качественные особенности воспроизведения слов – введение новых слов или сходных по смыслу или звучанию слов, персевераторное их повторение.

Тест визуальной ретенции А. Бентона, впервые предложенный в 1942 г., применялся для оценки кратковременной памяти зрительной модальности [16]. Оценка результатов произведена на основе сравнения эталона с тем, что изобразил испытуемый. Успешность выполнения теста оценивалась по количеству правильно воспроизведенных карточек из 10 предъявленных по количеству и качеству допущенных ошибок (ошибки опущения, деформации, ротации, персеверации, величины, смещения).

Методика Исключение лишнего предмета использована для определения уровня обобщения в виде варианта из 20 карточек с изображением 4 предметов [17]. Так как 3 предмета из предложенных могут быть классифицированы и объединены в одну группу, тестируемый выбирал по своему усмотрению лишний предмет и объяснял по какому признаку он это сделал. Ответы оценивались по трем уровням обобщенности: 0 баллов – конкретный уровень (предметы и понятия объединены в группу на основе малосущественных, второстепенных признаков, отсутствуют признаки классификации), 1 балл – функциональный уровень, 2 балла – концептуальный уровень (хорошо обобщенный ответ, отражающий родовидовое соотношение предметов или понятий, перечислены существенные, главные признаки общности и сходства между предметами). Используемая количественная оценка уровня обобщенности вербальных ответов аналогична субтесту Сходство из методики исследования интеллекта Д. Векслера.

Методика исследования интеллекта Д. Векслера (WAIS) в целом и её отдельные субтесты позволяют оценить уровень развития вербального и невербального интеллекта испытуемого [18]. Используется для интегральной оценки интеллектуальной деятельности. Включает 11 субтестов, каждый из которых представляет ряд усложняющихся

заданий, направленных на выявление особенностей различных сторон интеллекта. Задания по преимущественному участию в их выполнении словесно-логических функций или наглядно-образных операций разделены на 6 вербальных (Осведомлённость, Понятливость, Арифметический, Сходство, Повторение цифр, Словарный) и 5 невербальных (Шифровка, Недостающие детали, Кубики Коса, Последовательные картинки, Складывание фигур) субтестов, названия которых совпадают с соответствующими наименованиями, приведенными в одном из ранних вариантов адаптированной версии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования с помощью Цифровой корректурной пробы выявлено, что для её выполнения больным эпилепсией требуется статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше времени, чем здоровым респондентам контрольной группы ( $754,60 \pm 48,96$  против  $604,53 \pm 27,29$  сек), полученные данные свидетельствуют о замедлении темпа умственной работоспособности у больных эпилепсией. Медлительность, ригидность, торпидность проявляются не только в монотонной перцептивной деятельности (выполнение корректурной пробы), но являются общим стилем жизнедеятельности больных. Время выполнения цифровой корректурной пробы, характеризующее темп умственной работоспособности, статистически значимо отрицательно связано с успешностью выполнения субтестов методики Векслера, где ограничивается и фиксируется время работы: Арифметический ( $r = -0,32$ ,  $p \leq 0,05$ ), Шифровка ( $r = -0,57$ ,  $p \leq 0,01$ ), Кубики Коса ( $r = -0,37$ ,  $p \leq 0,01$ ), Складывание фигур ( $r = -0,33$ ,  $p \leq 0,05$ ). Полученные данные подтверждают, что при замедлении темпа умственной ра-

ботоспособности, снижении психомоторного темпа и скорости восприятия/переработки информации у больных эпилепсией снижается успешность выполнения субтестов теста Векслера.

По результатам воспроизведения слов после 5 предъявлений по методике запоминания 10 слов обнаружено, что больные эпилепсией статистически значимо ( $p < 0,05$ ) запоминали меньшее количество предъявляемых слов, чем здоровые респонденты контрольной группы ( $36,40 \pm 1,30$  против  $41,40 \pm 1,30$ ), приводили лишние, не входящие в инструкцию слова, повторяя их при каждом последующем предъявлении, что могло быть свидетельством их психомоторной расторможенности. У пациентов с эпилептическими приступами ослабевает не только кратковременная память, но снижается объем долговременной памяти, что приводит к обеднению запаса знаний, снижению уровня общей осведомленности. Показатели методики запоминания 10 слов статистически значимо положительно связаны как с полной ( $r = 0,31$ ,  $p \leq 0,05$ ), так и с вербальной ( $r = 0,31$ ,  $p \leq 0,05$ ) итоговыми статистическими оценками по 5 субтестам методики Векслера: Осведомлённость ( $r = 0,36$ ,  $p \leq 0,01$ ), Понятливость ( $r = 0,33$ ,  $p \leq 0,01$ ), Шифровка ( $r = 0,34$ ,  $p \leq 0,01$ ), Недостающие детали ( $r = 0,41$ ,  $p \leq 0,01$ ), Кубики Коса ( $r = 0,25$ ,  $p \leq 0,01$ ), а также с количественной оценкой теста визуальной ретенции ( $r = 0,53$ ,  $p \leq 0,01$ ).

На рисунке 1 представлены различия особенностей выполнения больными эпилепсией и практически здоровыми респондентами теста визуальной ретенции Бентона, использованного для определения визуально-пространственного праксиса, зрительной памяти, воспроизведения информации.

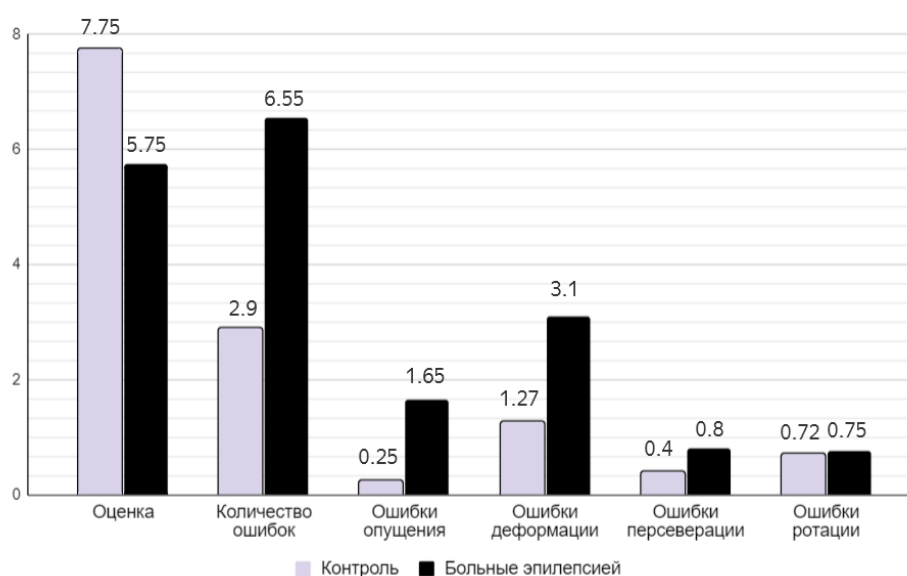


Рисунок 1. Сравнительное распределение показателей выполнения теста визуальной ретенции в группах больных эпилепсией и практически здоровых респондентов

Психологические показатели теста визуальной ретенции у больных эпилепсией разнородны по составу по сравнению со здоровыми испытуемыми: больные эпилепсией допускали большее количество ошибок в целом, ошибок опущения и деформации фигур при запоминании предъявляемых рисунков. Так как тест специализирован на выявлении особенностей зрительной памяти, успешное его выполнение обеспечивается достаточным уровнем активного внимания, зрительно-моторной координации и т.д. Для компенсации нарушений зрительной памяти некоторые пациенты использовали приёмы мнемотехники, обозначали предъявляемые для запоминания фигуры словами и понятиями. Это могли быть привычные геометрические термины (круг, квадрат, треугольник и др.) либо названия предметов, ассоциирующихся с заданной фигурой. Увеличение количества ошибок у больных эпилепсией сопровождается изменением их качественного состава, преобладающими являются ошибки органического круга: персеверации, деформации и опущения фигур, что свидетельствует о нарушении критичности мышления. У здоровых испытуемых типичными являются ошибки смещения малых периферических фигур и фрагментарные ошибки опущения и деформации при воспроизведении более сложных изображений.

При анализе результатов, полученных по методике Исключение лишнего предмета, выявлено, что при выраженном когнитивном снижении даже при выполнении первых наиболее простых проб у больных эпилепсией встречались затруд-

нения в понимании родовидовых соотношений между предметами. При помощи со стороны исследователя (наводящие вопросы) и побуждении к ответу некоторые пациенты исправляли допущенные ошибки. Иногда только при явной подсказке соглашались с предложенным вариантом ответа. Объем оказываемой пациенту помощи определяет степень его самостоятельности в осуществлении мыслительных операций, что отчасти соответствует лимитированию его возможностей в понимании и решении житейских проблем. У больных эпилепсией с выраженными астеническими проявлениями ошибки чаще регистрировались на заключительном этапе выполнения задания при усложнении проб и субъективном ощущении утомления. Выявлялись такие особенности мыслительной и речевой деятельности, как персевераторные повторы (однотипные речевые обороты и фразы), затруднения в подборе обобщающего слова, односложность (олигофазичность) ответов. Кроме того, обнаружена патологическая обстоятельность в виде инертности и торпидности психической деятельности. Эта особенность, характеризующаяся нарушением ассоциативных связей, распространяется на мыслительные процессы. Порой пациенты долго обдумывают свои ответы, медленно отвечают на вопросы, демонстрируют элементы резонерства.

Результаты интегральной оценки когнитивных функций больных эпилепсией и практически здоровых респондентов по методике исследования интеллекта Д. Векслера (WAIS) приведены в таблице 1.

**Т а б л и ц а 1. Сравнительное распределение показателей интегральной оценки когнитивных функций по Методике Векслера в группах больных эпилепсией и практически здоровых респондентов**

| Показатель                                         | Основная группа больных эпилепсией (n=458) | Контрольная группа практически здоровых (n=40) | Уровень статистической значимости |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Невербальная итоговая статистическая оценка, баллы | 91,91±1,93                                 | 101,00±1,06                                    | p<0,001                           |
| Полная итоговая статистическая оценка, баллы       | 101,57±2,08                                | 110,20±0,83                                    | p<0,001                           |

Результаты выполнения методики Векслера свидетельствуют, что показатели у больных и практически здоровых испытуемых статистически значимо различаются практически по всем субтестовым и итоговым статистическим оценкам. Наибольшие различия получены по невербальной и полной итоговым статистическим оценкам. Такого же уровня значимости достигают различия по трем субтестам (Осведомленность, Шифровка, Словарный). Различия по невербальным (Недостающие детали, Кубики Коса, Последовательные картинки, Складывание фигур) и вербальным (Повторение цифр) субтестам достигают 5% уровня статистической значимости.

При анализе распределения итоговых статистических оценок по методике Векслера установлено, что у больных эпилепсией снижается процент оценок, относящихся к категории высокой, хорошей и средней нормы. Вместе с тем увеличивается процент оценок, относящихся к низкой норме и уровню умственного дефекта.

При анализе результатов клинического наблюдения и тестового психодиагностического исследования у больных эпилепсией разных возрастных групп выявлено, что по мере увеличения возраста пациентов усиливается торпидность психической деятельности, отмечаются низкий уровень активного внимания и памяти, слабость

зрительно-моторной координации, снижение конструктивных навыков и способности к познавательной активности (на примере анализа наглядной ситуации). Больные затрудняются в оперировании словесным материалом и понимании обобщённого смысла понятий (от частного к общему). Возраст пациентов и длительность болезни являются временными параметрами заболевания, отражают динамику его развития и оказывают сочетанное влияние на психологический статус и психическое состояние больных.

Результаты сравнительного и корреляционного анализа показывают, что длительное течение эпилепсии влечёт за собой изменения преимущественно наглядно-образных, невербальных (распознавание и понимание) функций интеллекта. Наибольшие различия результатов сравнительного обследования больных эпилепсией и практически здоровых лиц получены в заданиях, где используется не столько запас приобретенных ранее знаний, сколько умение продуктивно осуществлять целенаправленную деятельность в конкретных условиях.

Показатели психолого-психодиагностического тестирования больных эпилепсией более неоднородны и вариативны. Это связано с большим числом факторов, их определяющих – клинических, психофизиологических, психологических и социальных. У пациентов с судорожными припадками более выражено ослабление памяти, внимания и других познавательных функций, чем у пациентов, страдающих фокальными приступами без нарушения осознанности. Обнаружено, что пациенты этой группы имеют более выраженное снижение когнитивных функций в виде неустойчивости внимания, ослабления памяти, снижения уровня обобщённости мышления. По данным цифровой корректурной пробы в среднем они допускают 31,70 ошибок. По методике запоминания 10 слов после 5 предъявлений правильно воспроизводят лишь 31,80 слова. По методике Исключения лишнего у них выше частота встречаемости конкретных ответов (16,5%).

Проведённое собственное исследование показало, что резистентные к медикаментозной терапии больные эпилепсией имеют более выраженные изменения когнитивной сферы и более низкий уровень социально-психологической адаптации из-за низких резервных возможностей в ситуации болезни по сравнению с пациентами, у которых достигнут хороший контроль припадков. По данным психолого-психодиагностических методик в изучении познавательных процессов (памяти, внимания) и других функций в результате стационарной комплексной противосудорожной терапии, а также при ремиссии припадков обнаружена их положительная динамика.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных эпилепсией с помощью диагностического психологического исследования выявляются гетерогенные нарушения когнитивной сферы, обусловленные сочетанным воздействием клинических, психологических и социальных факторов. Нарушения памяти, внимания, мышления, речи, ориентации динамичны, степень их выраженности возрастает при прогрессивном течении заболевания и сглаживается при улучшении самочувствия пациента и достижении ремиссии припадков. При стойкой ремиссии припадков и эпилептической активности в течение 2-3 и более лет отмечается нормализация психической деятельности, происходит регресс как пароксизмальных расстройств, так и поведенческих изменений личности. Использование психолого-психодиагностического тестирования при установленном диагнозе эпилепсии должно стать стандартной процедурой в рутинной клинической практике для оценки нарушений памяти, внимания, ориентации, зрительно-пространственных функций, речи, праксиса, мышления с целью повышения эффективности терапии, направленной на улучшение качества жизни и функционирования больных эпилепсией.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Клиническое исследование выполнено по основному плану НИР ФГБОУ ВО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» и не имело внешнего финансирования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена локальным этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол заседания № ЭК-И-3/19 от 28.01.2019 г.).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Громов С.А., Липатова Л.В., Якунина О.Н. Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 4. С. 17-24. Gromov SA, Lipatova LV, Yakunina ON. Non-psychotic mental and cognitive disorders in epileptic patients with persistent seizure control and their dynamics in the treatment process. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016;(4):17-24 (in Russian).
2. Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord.* 2015 Jun;17(2):101-16. doi: 10.1684/epd.2015.0739. PMID: 25905906; PMCID: PMC5410366.

3. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017 Jul;49:83-89. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.017. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28284559.
4. Kanner AM, Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Meador K. Cognitive disorders in epilepsy I: Clinical experience, real-world evidence and recommendations. *Seizure*. 2020 Dec;83:216-222. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.009. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33127274.
5. Mula M, Coleman H, Wilson SJ. Neuropsychiatric and Cognitive Comorbidities in Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022 Apr 1;28(2):457-482. doi: 10.1212/CON.0000000000001123. PMID: 35393966.
6. Lenck-Santini PP, Scott RC. Mechanisms responsible for cognitive impairment in epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2015 Sep 3;5(10):a022772. doi: 10.1101/cshperspect.a022772. PMID: 26337111; PMCID: PMC4588128.
7. Saniya K, Patil BG, Chavan MD, Prakash KG, Sailesh KS, Archana R, Johny M. Neuroanatomical changes in brain structures related to cognition in epilepsy: An update. *J Nat Sci Biol Med*. 2017 Jul-Dec;8(2):139-143. doi: 10.4103/0976-9668.210016. PMID: 28781476; PMCID: PMC5523517.
8. Choi H, Elkind MSV, Longstreth WT Jr, Boehme AK, Hafen R, Hoyt EJ, Thacker EL. Epilepsy, vascular risk factors, and cognitive decline in older adults: the cardiovascular health study. *Neurology*. 2022 Nov 22;99(21):e2346-e2358. doi: 10.1212/WNL.000000000000201187. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36240101; PMCID: PMC9687405.
9. Zhou JL, Lenck-Santini PP, Zhao Q, Holmes GL. Effect of interictal spikes on single-cell firing patterns in the hippocampus. *Epilepsia*. 2007 Apr;48(4):720-31. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00972.x. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17284294.
10. Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *J Clin Med*. 2022 Jan 5;11(1):267. doi: 10.3390/jcm11010267. PMID: 35012007; PMCID: PMC8746065.
11. Lee SA, Lee HW, Heo K, Shin DJ, Song HK, Kim OJ, Lee SM, Kim SO, Lee BI. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):49-54. doi: 10.1016/j.seizure.2010.10.006. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21067945.
12. Höller Y, Trinka E. What do temporal lobe epilepsy and progressive mild cognitive impairment have in common? *Front Syst Neurosci*. 2014 Apr 16;8:58. doi: 10.3389/fnsys.2014.00058. PMID: 24795575; PMCID: PMC3997046.
13. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, Jick SS, Meier CR. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*. 2013 Apr;54(4):700-7. doi: 10.1111/epi.12045. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23215680.
14. Амадуни В.Н. О модификации коррекционной пробы. Психологический эксперимент в неврологической и психиатрической клинике. Труды Ленинградского НИ Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. 1969. Т. 46. С. 157-166. Amatuni VN. On the modification of the proofreading test. Psychological experiment in a neurological and psychiatric clinic. Proceedings of the Leningrad Scientific Research Psychoneurological Institute named after V.M. Bekhterev. 1969;46:157-166 (in Russian).
15. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии: учебное пособие. 5-е издание, стереотипное. М.: Академия, 2007. 381 с. Luria AR. Fundamentals of Neuropsychology: a textbook. 5th edition, stereotypical. Moscow: Academy Publishing House, 2007:381 (in Russian).
16. Benton A.L. The visual retention test as a constructional praxis task. *Confin Neurol*. 1962;22:141-55. doi: 10.1159/000104348. PMID: 13967555.
17. Зейгарник Б.В. Патопсихология. М.: Изд-во МГУ, 1986. 287 с. Zeigarnik BV. Pathopsychology. Moscow: Moscow State University Publishing House, 1986:287 (in Russian).
18. Wechsler D. The measurement of adult intelligence. 3rd ed. Williams & Wilkins Co, 1944. <https://doi.org/10.1037/11329-000>

Поступила в редакцию 14.05.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., директор Института нейропсихиатрии, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией и реабилитации пациентов с психосоматическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-код РИНЦ 5563-1009. ResearcherID B-3272-2017. [vladmikh@yandex.ru](mailto:vladmikh@yandex.ru)

Якунина Ольга Николаевна, к.п.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». [olga.n.yakunina@gmail.com](mailto:olga.n.yakunina@gmail.com)

Шова Наталья Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0003-3635-5850 SPIN-код РИНЦ 1952-3043. Author ID Scopus 57215893698. ResearcherID AAI-3755-2020.

Коровина Светлана Александровна, к.м.н., заведующая отделением лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-6972-0239. svkor@inbox.ru

✉ Шова Наталья Игоревна, shova\_natalia92@outlook.com

UDC 616.853:616.891.7:616.89-008.46:159.9.072:616-036.8

For citation: Mikhailov V.A., Yakunina O.N., Shova N.I., Korovina S.A. Assessment of cognitive status in optimization of personalized therapy programs for patients with epilepsy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 79-87. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-79-87](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-79-87)

## Assessment of cognitive status in optimization of personalized therapy programs for patients with epilepsy

**Mikhailov V.A., Yakunina O.N., Shova N.I., Korovina S.A.**

*Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Background.** Complaints about intellectual and mental disorders (speech functions, memory, attention, thinking), which patients may present at a doctor's appointment, are in second place after complaints about seizure motor and sensory symptoms. Some studies show that 60% to 70% of people with epilepsy have cognitive impairment. **Objective:** to evaluate the features of cognitive functioning in patients with epilepsy using assessment scales and questionnaires. **Materials and Methods.** Examination and treatment of patients (n=458) with epilepsy were conducted, of which 123 had a disease duration from several weeks to 3 years, 250 more than 3 years, 85 with remission of epileptic seizures (the main group). As a control group, 40 practically healthy people matched in gender and age to patients of the main group were examined. During the anamnesis collection, information about the onset and progression of the disease and the results of clinical examinations were obtained. Content analysis was used to study the mental status and complaints based on the case histories. Experimental psychological methods for assessing the cognitive functions were used in psychological testing for diagnosing epilepsy: 1) Digital proofreading test (Amatuni V.N., 1969), 2) Memorizing 10 words (Luria A.R., 1973), 3) Assessment of visual retention (Benton A.L., 1942), 4) Exclusion of unnecessary item – accuracy of generalizations (Zeigarnik B.V., 1963), 5) The Intelligence Scale (WAIS, Wechsler D., 1955) and its individual subtests. **Results.** Compared to healthy respondents, epileptic patients spent more time completing the Digital Proofreading Test ( $754.60 \pm 48.96$  versus  $604.53 \pm 27.29$  sec), remembered fewer presented words ( $36.40 \pm 1.30$  versus  $41.40 \pm 1.30$ ) using the 10-word memorization technique, made more mistakes in general, errors of omission and deformation of figures using the Benton test, experienced difficulties in understanding the generic relationships between objects and selecting generalizing words, demonstrated pathological thoroughness (inertia and torpidity) using the Exclusion of an Extra Object technique, scored fewer points on the nonverbal ( $91.91 \pm 1.93$  versus  $101.00 \pm 1.06$ ) and complete ( $101.57 \pm 2.08$  versus  $110.20 \pm 0.83$ ) in the final statistical assessment, had a high percentage of assessments related to the low norm and level of mental defect, according to the Wechsler test. As the age of patients increased, the torpidity of mental activity increased a low level of active attention and memory, weakness of visual-motor coordination, a decrease in constructive skills and the ability for cognitive activity were noted. In patients with epilepsy, heterogeneous disorders of the cognitive domain, caused by the combined effect of clinical, psychological and social factors, were detected using a diagnostic psychological investigation. They were dynamic, the degree of their severity increased with the progressive course of the disease and smoothed out with an improvement in the patient's well-being and the achievement of remission of seizures. **Conclusions.** The use of psychological and psychodiagnostic testing in the presence of a verified diagnosis of epilepsy should become a standard procedure in routine clinical practice to assess impairments of memory, attention, orientation, visual-spatial functions, speech, praxis and thinking in order to increase the effectiveness of therapy aimed at improving the quality of life of patients with epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, cognitive impairment, diagnostics, psychological testing, nonpsychotic mental disorders, depression, insomnia, antiepileptic drugs.

Received May 14, 2024

Accepted September 09, 2024

Mikhailov Vladimir A., D. Sc. (Medicine), director of the Institute of Neuropsychiatry, chief researcher and scientific director of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy and Rehabilitation of Patients with Psychosomatic Disorders, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-code RSCI 5563-1009. ResearcherID B-3272-2017. vladmikh@yandex.ru

Yakunina Olga N., Cand. Sc. (Psychology), senior researcher, Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. olga.n.yakunina@gmail.com

Shova Natalia I., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher, Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3635-5850. SPIN-code RSCI 1952-3043. Author ID Scopus 57215893698. ResearcherID AAI-3755-2020.

Korovina Svetlana A., Cand. Sc. (Medicine), head of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6972-0239. svkor@inbox.ru



Shova Natalia I., shova\_natalia92@outlook.com



УДК 616.853:616.8-008.64:616.891.6:616-035

Для цитирования: Сивакова Н.А., Драганик И.А., Коцюбинский А.П., Михайлов В.А. Клинико-психопатологические особенности фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 88-96. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-88-96](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-88-96)

## Клинико-психопатологические особенности фармакорезистентной эпилепсии у взрослых

**Сивакова Н.А., Драганик И.А., Коцюбинский А.П., Михайлов В.А.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Фармакорезистентность эпилепсии – мультифакториальный феномен, в основе которого лежат многочисленные генетические и приобретенные (перенесенные ЧМТ, заболевания мозга, инфекции, нарушения кровообращения) механизмы. Не поддающиеся лечению, некурабельные или фармакорезистентные формы заболевания обусловлены видами эпилепсии, генерализованными или очаговыми типами приступов, частотой эпилептических припадков, наличием интериктальных эпилептиформных разрядов по данным ЭЭГ. Многие исследователи показывают связь терапевтической резистентности с различного рода психопатологическими феноменами. **Цель:** изучить особенности клинической картины при фармакорезистентной эпилепсии, установить клинические особенности непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в интериктальном периоде. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Обследовано 160 стационарно пролеченных пациентов с диагнозом эпилепсии (G40) по критериям МКБ-10. Выборка пациентов была разделена на две группы: первая – 80 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии (неэффективность терапии двумя и более противоэпилептическими препаратами), вторая – 80 пациентов с контролируемым течением заболевания (отсутствие приступов более 12 месяцев). Использованы клинико-психопатологический, клинико-неврологический, психометрический методы. Статистический анализ включал методы описательной статистики, сравнительный анализ осуществлен с использованием критериев  $\chi^2$  и Фишера, взаимосвязи оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . **Результаты.** В группе ФРЭ выявлены более раннее начало заболевания ( $12,3 \pm 0,1$  года;  $t=7,232$ ,  $p < 0,001$ ), более частая встречаемость в анамнезе родовой травмы (45%,  $\phi=3,238$ ,  $p < 0,01$ ), нейроинфекций (22,5%;  $\phi=1,72$ ,  $p < 0,05$ ), фебрильных судорог ( $\phi=4,731$ ,  $p < 0,01$ ), более частые приступы (93,8%) со склонностью к серийному течению, более высокая встречаемость аффективных расстройств (86,3%) и депрессивных переживаний (51,3%) легкой (15,0%), умеренной (25,0%) и тяжелой (11,3%) выраженности, преобладание субклинической (12,5%) и клинической (38,8%) депрессивной симптоматики, субклинически (11,3 балла) и клинически (17,5%) выраженной тревоги по шкале HADS, в диапазоне от легкой (8,8%) тревожности до средней, симптоматической (15,0%) и тяжелой, выраженной (5,0%) тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А). В группе ФРЭ легкая степень выраженности НПР коррелировала с редкими (менее 1 раза в неделю) эпилептическими приступами, выраженность НПР коррелировала с наименьшим ( $9,5 \pm 4,6$  года) возрастом дебюта приступов и наибольшей ( $23,0 \pm 9,9$  года) продолжительностью эпилепсии. Установлена корреляционная связь возникновения расстройств аффективного спектра с ранним возрастом начала ( $r=-0,16$ ;  $p=0,04$ ) и длительным течением ( $r=0,24$ ;  $p=0,002$ ) заболевания в общей группе больных эпилепсией. Представленность аффективных расстройств в группе ФРЭ (86,3%) более чем в 2,5 раза выше, чем в группе КЭ. **Заключение.** Показана корреляционная взаимосвязь пароксизмальной и психопатологической характеристик эпилептического процесса, что свидетельствует о необходимости рассмотрения заболевания как динамического состояния, характеризующегося пароксизмальной активностью в сочетании с психопатологическими расстройствами в форме непсихотических феноменов. В дальнейшем выявленные в интериктальном периоде НПР являются источником формирования типичных характерологических черт, которые, включаясь в структуру личностных изменений индивидуума, создают хорошо известный психологический профиль «измененного» больного эпилепсией, с которым сталкивается в повседневной профессиональной деятельности врач-психиатр. Результаты исследования могут иметь важное значение при разработке комплексных лечебно-коррекционных программ для пациентов с эпилепсией на основе персонализированного подхода.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентность, непсихотические психические расстройства, аффективные расстройства, депрессия, тревога.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и труднокурабельных заболеваний как среди детей и подростков, так и взрослого населения [1]. Некурабельность ассоциируется с закономерностями индивидуального развития мозга, отклонениями от нормы в процессе онтогенетического развития, нарушениями нормального обмена веществ, аномалиями развития экстрацеребральных систем, вторичными церебральными повреждениями. Несмотря на достигнутые значительные успехи в диагностике и лечении эпилепсии у 25-30% пациентов по-прежнему не удается получить достаточного контроля приступов с помощью консервативной терапии [2]. По современным оценкам, у 60-80% взрослых пациентов в России приступы сохраняются на фоне противоэпилептической терапии [3]. Считается, что фармакорезистентность эпилепсии – мультифакториальный феномен, в основе которого лежат многочисленные генетические и приобретенные механизмы [4]. Исследователи связывают терапевтическую резистентность с большей, чем у больных эпилепсией в целом, связью приступов с различного рода эпизодическими или константными психопатологическими феноменами [5, 6, 7]. Кроме того, наиболее часто психические расстройства связывают с мезиальной височной эпилепсией, склонной к фармакорезистентному течению [8, 9]. Это свидетельствует о значительной вовлеченности в эпилептический процесс психики пациента (когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений), а значит, о более напряженном состоянии компенсаторно-адаптационных механизмов организма, что осложняет клинический прогноз течения заболевания и делает недостаточным использование только противоэпилептической терапии. Так, по данным зарубежных авторов, у 60% пациентов с персистирующими приступами выявляются психические расстройства [5, 8]. Депрессивная симптоматика является наиболее распространенной при эпилепсии, по материалам различных исследований частота её встречаемости колеблется в интервале от 7,6% до 41,4% [10, 11], а при фармакорезистентной эпилепсии достигает 77% [12, 13]. Все вышесказанное определяет актуальность дальнейшего изучения многообразных аспектов фармакорезистентности, в частности патогенетических механизмов формирования, которые позволят оптимизировать фармакотерапию и разработать новые подходы к лечению.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности клинической картины при фармакорезистентной эпилепсии, установить клинические особенности непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией в интериктальном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в отделении лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Обследовано 160 пациентов с эпилепсией, находившихся на стационарном лечении. Согласно критериям включения, невключения, исключения общая выборка участников исследования была разделена на две сопоставимые группы по параметрам пола и возраста. Первую группу составили 80 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии (ФРЭ). Фармакорезистентность определялась по критериям Международной противоэпилептической Лиги (ILAE): неэффективность терапии двумя и более противоэпилептическими препаратами (ПЭП) в терапевтических дозах, применяемых как в режиме монотерапии, так и политерапии [14]. Во вторую группу вошли 80 пациентов с контролируемым течением заболевания (КЭ), у которых при назначении ПЭП приступов не наблюдалось более 12 месяцев.

При обследовании пациентов были использованы: 1) клинико-психопатологический метод, который включал целенаправленную беседу с пациентами и родственниками для сбора анамнеза, расспрос по вопросам, касающимся их психического состояния на момент обследования и в прошлом, особенностей психофизиологического развития, наследственной отягощённости по линии психиатрической и иной патологии, выявления факторов риска, предикторов заболевания, характера семейной ситуации, перенесённых ранее заболеваний; 2) клинико-неврологический метод с оценкой жалоб, психоневрологического и соматического статусов, а также изучение структуры и частоты эпилептических приступов; 3) психометрический метод для оценки непсихотических психических расстройств аффективного спектра с помощью тестовых методик психологической психодиагностики: Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depressive Scale), Шкала оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory), Шкала оценки симптомов тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale). Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 19.0, включая методы описательной статистики. Сравнительный анализ качественных признаков осуществлен с использованием критериев  $\chi^2$  и Фишера, взаимосвязи между показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Общая характеристика исследуемых групп

Группу ФРЭ составили 80 пациентов, из них 27 (33,8%) мужчин и 53 (66,3%) женщины, средний возраст составил  $30,91 \pm 1,1$  года. В группу КЭ было включено 80 пациентов, которую составили 39 (48,8%) мужчин и 41 (51,3%) женщина, средний возраст составил  $30,6 \pm 1,2$  года. Пациенты исследуемых групп по возрасту распределены равномерно, статистически значимых различий по полу и возрасту в группах не обнаружено ( $t=0,207$ ,  $p=0,837$ ).

При анализе возраста дебюта эпилептических приступов в сравниваемых группах было установлено, что у пациентов группы ФРЭ начало заболевания/дебют приступов статистически значимо ( $t=7,232$ ,  $p<0,001$ ) приходилось на более молодой возраст ( $12,3 \pm 0,1$  года), чем у пациентов из группы КЭ ( $22,8 \pm 1,1$  года). Полученные данные указывают на более низкий средний возраст начала заболевания у пациентов с ФРЭ, что может свидетельствовать о том, что фармакорезистентная форма эпилепсии имеет молодой возрастной пик появления. Ранее начало эпилептических приступов может указывать на потенциальное влияние этого фактора на течение и характер эпилепсии.

### Характеристика predispositional факторов развития эпилепсии

При изучении факторов предрасположенности (т.е. факторов до начала заболевания, которые могут определять его дальнейшее развитие) в сравниваемых группах выявлена статистическая значимость различий по частоте представленности таких факторов, как наличие в анамнезе родовой травмы, нейроинфекции и фебрильных судорог, которые с большей частотой встречались в группе ФРЭ. Так, был установлен статистически значимый более высокий процент встречаемости родовой травмы в анамнезе пациентов с ФРЭ по сравнению с группой КЭ (45% против 21,3%;  $\phi=3,238$ ,  $p<0,01$ ). Результаты собственного наблюдения соответствуют указаниям многих исследователей на то, что родовую травму можно рассматривать в качестве одной из основных причин развития труднокурабельной эпилепсии [4, 15]. Нейроинфекции как вероятный фактор развития формирования фармакорезистентной эпилепсии у больных из группы ФРЭ также зафиксированы со статистически значимой более высокой частотой, чем в группе КЭ (22,5% против 10%;  $\phi=1,72$ ,  $p<0,05$ ). Фебрильные судороги в анамнезе у больных группы ФРЭ обнаружены статистически значимо чаще, чем в группе КЭ ( $\phi=4,731$ ,  $p<0,01$ ), что в свою очередь совпадает с результатами наблюдений других авторов о менее благоприятном течении заболевания при наличии этого фактора и подтверждает

данные метаанализа китайских исследователей [2]. Таким образом, наиболее значимыми predispositional факторами развития резистентной эпилепсии являются родовая травма, нейроинфекции и наличие фебрильных судорог в анамнезе.

### Характеристика эпилептических приступов

Анализ частоты эпилептических приступов в сравниваемых группах показал, что в большинстве наблюдений (93,8%) у пациентов группы ФРЭ отмечались частые приступы, причем у 63,8% приступы были еженедельные, у 13,8% – ежесуточные, из числа которых у 8,8% пациентов выявлена склонность к серийному течению в ответ на раздражающие факторы (психоэмоциональные и физические нагрузки). В группе КЭ зарегистрирована более низкая частота приступов: в анамнезе у 36,3% респондентов приступы были единичными или 1-2 раза в год, у 37,5% происходили 1-3 раза в месяц, лишь у 3,8% отмечались ежедневные приступы, но без склонности к серийному течению. При изучении клинической характеристики приступов в сравниваемых группах установлено, что более выраженный клинический полиморфизм у 91,3% пациентов группы ФРЭ был представлен сочетанием фокальных приступов с различной степенью осознанности и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом. У большинства (83,8%) пациентов группы КЭ приступы имели мономорфный характер, только у 16,2% отмечалось сочетание нескольких видов приступов. В группе ФРЭ наибольший удельный вес приходился на фокальные приступы с нарушением осознанности и автоматизмами (47,5%) и билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом (77,5%). В группе ФРЭ фокальные приступы, сопровождавшиеся психопатологической симптоматикой, наблюдались у 30% пациентов, сенсорными симптомами – у 27,5%, вегетативно-висцеральными симптомами – у 8,8%, двигательным тонико-клоническим компонентом – у 20%. В группе КЭ основную часть составили фокальные приступы без нарушения осознанности, зафиксированные у 77,5% пациентов, реже встречались фокальные приступы с нарушением осознанности – у 17,5%, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом – у 8,8%. Таким образом, результаты исследования показали, что для пациентов группы ФРЭ характерны наиболее тяжелые и травоопасные эпилептические приступы.

### Характеристика не психотических психических расстройств

При клинико-психопатологическом обследовании общей выборки больных эпилепсией ( $n=160$ ) выявлено, что у 59,4% пациентов НПР характеризовались наличием разнообразной депрессивной (гипотимия, снижение психофизической активно-

сти, идеаторно-моторная заторможенность) и тревожной (беспокойство, эмоциональное напряжение, приступы панических атак, колебания настроения) симптоматики как в группе ФРЭ, так и в группе КЭ. Установлено, что аффективные расстройства статистически значимо ( $\varphi=5,16$ ,  $p<0,01$ ) с более высокой частотой встречались у пациентов группы ФРЭ (86,3%) по сравнению с группой КЭ (32,5%). В соответствии с этими данными можно констатировать, что в группе больных с резистентным течением эпилепсии на момент обследования расстройства депрессивного и тревожного спектра встречались чаще, чем в группе с контролируемым течением эпилептических приступов.

При изучении депрессивной симптоматики с помощью самоопросника Бека (табл. 1) выявля-

но, что более чем у половины пациентов (51,3%) в группе ФРЭ наблюдаются депрессивные переживания различной степени выраженности – от легкой (15,0%) и умеренной (25,0%) до тяжелой (11,3%). В то время как в группе КЭ у большинства (80,0%,  $p<0,01$ ) пациентов депрессивные переживания либо отсутствуют, либо встречаются лишь умеренно (5,0%) и легко (15,0%) выраженные депрессивные переживания. Таким образом, в группе ФРЭ зарегистрировано статистически значимо ( $p<0,01$ ) большее количество пациентов с депрессивными переживаниями (51,3% против 20,0%) с преобладанием умеренной и тяжелой степени выраженности выявленной депрессивной симптоматики.

**Т а б л и ц а 1. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности депрессивных переживаний по шкале депрессии Бека**

| Показатель по шкале депрессии Бека, баллы                      | Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80) |      | Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80) |      | Критерий Фишера | Статистическая значимость различий |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|------|-----------------|------------------------------------|
|                                                                | Абс.                                                   | %    | Абс.                                                  | %    |                 |                                    |
| 0-7 баллов (отсутствие депрессивных переживаний)               | 39                                                     | 48,8 | 64                                                    | 80,0 | $\varphi=4,218$ | $p<0,01$                           |
| 19±10 баллов (легкая выраженность депрессивных переживаний)    | 12                                                     | 15,0 | 12                                                    | 15,0 | $\varphi=0$     | $p>0,05$                           |
| 26±10 баллов (умеренная выраженность депрессивных переживаний) | 20                                                     | 25,0 | 4                                                     | 5,0  | $\varphi=3,769$ | $p<0,01$                           |
| 30±10 баллов (тяжелая выраженность депрессивных переживаний)   | 9                                                      | 11,3 | –                                                     | –    | –               | –                                  |
| Всего пациентов с депрессивными переживаниями                  | 41                                                     | 51,3 | 16                                                    | 20,0 | $\varphi=4,237$ | $p<0,01$                           |

Результаты, полученные при тестировании пациентов с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Zigmond A., Snaith R., 1983), показали, что субклиническая выраженность (12,5 балла и 16,3 балла,  $p>0,05$ ) депрессивных переживаний практически не отличалась в группах ФРЭ и КЭ. Вместе с тем обнаружена статистиче-

ская значимость ( $p<0,01$ ) различий в группах ФРЭ и КЭ по встречаемости клинически выраженной депрессивной симптоматики, проявлявшейся заторможенностью, утратой прежних интересов, неудовлетворенностью жизнью, ощущением собственной неполноценности, недовольством собой (табл. 2).

**Т а б л и ц а 2. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)**

| Показатель выраженности депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллы | Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80) |      | Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80) |      | Критерий Фишера | Статистическая значимость различий |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|------|-----------------|------------------------------------|
|                                                                                    | Абс.                                                   | %    | Абс.                                                  | %    |                 |                                    |
| 0-7 баллов (норма)                                                                 | 39                                                     | 48,8 | 69                                                    | 86,3 | $\varphi=5,287$ | $p<0,01$                           |
| 8-10 баллов (субклинически выраженная депрессия)                                   | 10                                                     | 12,5 | 13                                                    | 16,3 | $\varphi=0,683$ | $p>0,05$                           |
| 11 баллов и более (клинически выраженная депрессия)                                | 31                                                     | 38,8 | 3                                                     | 3,8  | $\varphi=6,027$ | $p<0,01$                           |
| Всего пациентов с проявлениями тревоги                                             | 41                                                     | 51,3 | 16                                                    | 20,0 | $\varphi=4,237$ | $p<0,01$                           |

Анализ полученных результатов по шкалам Бека и HADS, используемым для выявления депрессивных переживаний, доказательно обосновывает, что для группы ФРЭ характерна статистически значимая большая выраженность депрессивных расстройств, что подтверждается преобладанием пациентов с депрессией умеренной и значительно выраженной тяжестью по сравнению с более низкой долей пациентов с депрессией легкой степени (субсиндромальной депрессией). В группе КЭ, напротив, симптомы депрессии умеренной выраженности встречаются статистически значимо ( $\chi^2=25,73$ ,  $p<0,01$ ) с более редкой частотой и преобладают легкие депрессивные проявления (субдепрессия).

На основании результатов оценки уровня тревоги с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии установлено, что для группы ФРЭ свойственно разнообразие проявлений тревоги (табл. 3). Выявлено, что значительная часть (28,8%) пациентов группы ФРЭ испытывает субклинически и клинически выраженную тревогу, проявляющуюся непрекращающимся беспокойством из-за негативных жизненных обстоятельств, беспокойством даже по незначительному поводу, раздражительностью, недовольством собой и окружающими, эмоциональной нестабильностью, в то время как у преобладающего большинства (81,3%) пациентов группы КЭ зарегистрировано отсутствие симптомов тревоги.

**Т а б л и ц а 3. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)**

| Показатель выраженности тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллы | Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80) |      | Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80) |      | Критерий Фишера | Статистическая значимость различий |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|------|-----------------|------------------------------------|
|                                                                                  | Абс.                                                   | %    | Абс.                                                  | %    |                 |                                    |
| Отсутствие симптомов тревоги                                                     | 57                                                     | 71,3 | 65                                                    | 81,3 | $\varphi=1,493$ | $p>0,05$                           |
| Субклинически выраженная тревога                                                 | 9                                                      | 11,3 | 10                                                    | 12,5 | $\varphi=0,234$ | $p>0,05$                           |
| Клинически выраженная тревога                                                    | 14                                                     | 17,5 | 5                                                     | 6,3  | $\varphi=2,252$ | $p<0,05$                           |
| Всего пациентов с проявлениями тревоги                                           | 23                                                     | 28,8 | 15                                                    | 18,8 | $\varphi=1,493$ | $p>0,05$                           |

В соответствии с полученными результатами по шкале Гамильтона (НАМ-А) оценка уровня тревоги пациентами группы ФРЭ приходилась на диапазон значений от легкой (8,8%) тревожности до средней, симптоматической (15,0%) и тяжелой, выраженной (5,0%) тревоги, что совпадает с данными измерения уровня тревоги по Госпитальной шкале тревоги (HADS). Тем не менее в группах ФРЭ и КЭ не выявлено статистически значимых различий по отсутствию симптомов тревоги (71,3% против 81,3%,  $p>0,05$ ). Однако установлена статистическая значимость различий по степени выраженности тревожных расстройств в исследуемых группах (табл. 4). Так, в группе с ФРЭ

наиболее часто представлены тревожные переживания средней и выраженной степени тяжести по сравнению с группой КЭ, где преобладали симптомы тревоги легкой степени ( $p>0,05$ ). Тревога выражалась озабоченностью, ожиданием плохих событий, опасением неблагоприятных перемен, раздражительностью. Таким образом, обобщенные результаты исследования тревожных расстройств обнаружили, что для группы ФРЭ по сравнению с группой КЭ характерны больший удельный вес тревожных расстройств и большая степень выраженности тревожных переживаний, зачастую не соответствующих реальной угрозе и несоразмерных значимости ситуации.

**Т а б л и ц а 4. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и контролируемым течением заболевания в зависимости от выраженности тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А)**

| Показатель выраженности тревоги по шкале Гамильтона (НАМ-А), баллы   | Пациенты с фармакорезистентной формой эпилепсии (n=80) |      | Пациенты с контролируемым течением заболевания (n=80) |      | Критерий Фишера | Статистическая значимость различий |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|------|-----------------|------------------------------------|
|                                                                      | Абс.                                                   | %    | Абс.                                                  | %    |                 |                                    |
| Отсутствие симптомов тревоги (6 баллов и менее)                      | 57                                                     | 71,3 | 65                                                    | 81,3 | $\varphi=1,493$ | $p>0,05$                           |
| Легкая степень тревожности (14-20 баллов)                            | 7                                                      | 8,8  | 9                                                     | 11,3 | $\varphi=0,531$ | $p>0,05$                           |
| Средняя степень тревожности (21-28 баллов), симптоматическая тревога | 12                                                     | 15,0 | 4                                                     | 5,0  | $\varphi=2,176$ | $p<0,05$                           |
| Тяжелая степень тревожности (29 баллов и более), выраженная тревога  | 4                                                      | 5,0  | 2                                                     | 2,5  | $\varphi=0,841$ | $p>0,05$                           |
| Всего пациентов с проявлениями тревоги                               | 23                                                     | 28,8 | 15                                                    | 18,8 | $\varphi=1,493$ | $p>0,05$                           |

Пациенты с непсихотическими психическими расстройствами (n=63) из группы ФРЭ были разделены на три подгруппы с целью более детального изучения соотношения между возрастом дебюта и средней длительностью заболевания, ча-

стотой эпилептических приступов, принадлежностью к мужскому/женскому полу и степенью выраженности выявленной депрессивной и тревожной симптоматики (табл. 5).

**Т а б л и ц а 5. Сравнительное распределение пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии по частоте эпилептических приступов, возрасту дебюта и длительности заболевания в зависимости от степени выраженности непсихотических психических расстройств**

| Показатель                                                     | Легкая степень депрессии и тревоги |      | Умеренная степень депрессии и тревоги |      | Выраженная степень депрессии и тревоги |      |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|------|---------------------------------------|------|----------------------------------------|------|
|                                                                | Абс.                               | %    | Абс.                                  | %    | Абс.                                   | %    |
| Частота приступов 1-2 раза в год                               | 3                                  | 4,5  | -                                     | -    | -                                      | -    |
| Частота приступов 1-3 раза в месяц                             | 9                                  | 13   | 4                                     | 5,8  | 1                                      | 1,3  |
| Еженедельные приступы                                          | 7                                  | 10,1 | 26                                    | 37,7 | 5                                      | 6,3  |
| Ежесуточные приступы                                           | -                                  | -    | 7                                     | 10,1 | 6                                      | 7,5  |
| Общее число приступов                                          | 19                                 | 27,5 | 37                                    | 53,6 | 13                                     | 18,8 |
| Мужской пол                                                    | 6                                  |      | 17                                    |      | 5                                      |      |
| Женский пол                                                    | 13                                 |      | 20                                    |      | 8                                      |      |
| Возраст начала заболевания, лет                                | 11,0±4,9                           |      | 9,5±4,6                               |      | 12,6±8,0                               |      |
| Средняя длительность заболевания, лет                          | 19,8±8,9                           |      | 18,3±7,5                              |      | 23,0±9,9                               |      |
| Число пациентов с непсихотическими психическими расстройствами | 69 (100%)                          |      |                                       |      |                                        |      |

Установлено, что легкая степень выраженности НПР у больных с ФРЭ коррелировала с более редкими (с частотой менее 1 раза в неделю) эпилептическими приступами, в то время как при умеренном и выраженном уровнях депрессивных и тревожных проявлений в структуре НПР более характерными являлись частые (еженедельные и ежедневные) приступы. Выявлено, что выраженность НПР коррелировала с наименьшим (9,5±4,6 года) средним возрастом дебюта эпилептических приступов и с наибольшей (23,0±9,9 года) средней продолжительностью эпилепсии ( $\chi^2=35,53$ ,  $p<0,01$ ). Также установлена корреляционная связь возникновения расстройств аффективного спектра с возрастом начала ( $r=-0,16$ ,  $p=0,04$ ) и длительностью заболевания ( $r=0,24$ ,  $p=0,002$ ) в общей выборке больных эпилепсией, а именно при раннем начале заболевания и более продолжительном его течении симптомы НПР встречались чаще.

Полученные данные свидетельствуют о большей тяжести и прогрессивности болезни у пациентов группы ФРЭ в том случае, когда в клинической картине заболевания получает свое отражение, помимо собственно судорожного пароксизмального расстройства, также и психическая его составляющая в форме выраженных непсихотических психических расстройств.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были уточнены распространенность и характер психопатологических особенностей пациентов с эпилепсией, характеризующейся резистентностью к проводимой терапии; показана корреляционная взаимосвязь пароксиз-

мальной и психопатологической характеристик эпилептического процесса, что свидетельствует о необходимости рассмотрения заболевания как динамического состояния, характеризующегося двумя взаимосвязанными векторами: 1) пароксизмальной активностью, 2) психопатологическими расстройствами в форме преимущественно непсихотических феноменов. Следует также отметить, что со временем выявленные в интериктальном периоде НПР являются источником формирования тех характерологических черт, которые, включаясь в структуру личностных изменений индивидуума, создают тот хорошо узнаваемый облик и психологический профиль «измененного» больного эпилепсией, с которым сталкивается в своей повседневной профессиональной деятельности врач-психиатр. Результаты исследования могут иметь важное значение при разработке программы лечения и поддержки пациентов с эпилепсией.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Клиническое исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № 9 от 21.12.2023 г.).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy. *Lancet*. 2023 Jul 29;402(10399):412-424. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01048-6. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37459868.
- Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16402. doi: 10.1097/MD.00000000000016402. PMID: 31348240; PMCID: PMC6708813.
- Карлов В.А., Мухин К.Ю., Гуляева Н.В., Федин А.И., Бурд С.Г., Морозова Е.А., Богданов Э.И., Дмитренко Д.В., Михайлов В.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Жидкова И.А., Гузева В.И., Власов П.Н., Агранович О.В., Белоусова Е.Д., Рудак ова И.Г., Маслова Н.Н., Магжанов Р.В. Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги (7.09.2023). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024. № 2 (1). С. 7-15. Karlov VA, Mukhin KYu, Gulyaeva NV, Fedin AI, Burd SG, Morozova EA, Bogdanov EI, Dmitrenko DV, Mikhailov VA, Kissin MYa, Lebedeva AV, Zhidkova IA, Guzeva VI, Vlasov PN, Agranovich OV, Belousova ED, Rudakova IG, Maslova NN, Magzhanov RV. Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (September 7, 2023). *Epilepsy and Paroxysmal Conditions under the guidance of VA Karlov*. 2024;2(1): 7-15. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.001> (in Russian).
- Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии. Эпилепсия / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. Глава 26 (III). С. 730-741. Karlov VA. Pharmacoresistance and tolerance in epilepsy. *Epilepsy*. NG Neznanov, ed. St. Petersburg: Publishing House of the VM Bekhterev Scientific Research Institute, 2010. Chapter 26 (III):730-741 (in Russian).
- Jiang T, Zhang X, Zhang M, Liu M, Zhu H, Sun Y. Drug-resistant idiopathic generalized epilepsy: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Epilepsy Behav*. 2023 Sep;146:109364. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109364. Epub 2023 Jul 29. PMID: 37523796.
- Giussani G, Bianchi E, Beretta S, Carone D, DiFrancesco JC, Stabile A, Zanchi C, Pirovano M, Trentini C, Padovano G, Colombo M, Cereda D, Tinti L, Scanziani S, Gasparini S, Bogliun G, Ferrarese C, Beghi E; PRO-LONG Study Group. Comorbidities in patients with epilepsy: Frequency, mechanisms and effects on long-term outcome. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2395-2404. doi: 10.1111/epi.17022. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34309011.
- Dagar A, Falcone T. Psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy. *Curr Psychiatry Rep*. 2020 Oct 31;22(12):77. doi: 10.1007/s11920-020-01195-8. PMID: 33128638.
- Jansen C, Francomme L, Vignal JP, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, Maillard L, Hingray C. Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 May;94:288-296. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.046. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30429057.
- Gonçalves EB, de Oliveira Cardoso TAM, Yasuda CL, Cendes F. Depressive disorders in patients with pharmaco-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *J Int Med Res*. 2018 Feb;46(2):752-760. doi: 10.1177/0300060517717825. Epub 2017 Sep 27. PMID: 29239239; PMCID: PMC5971495.
- Kim M, Kim YS, Kim DH, Yang TW, Kwon OY. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2018 Jul;84:56-69. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.04.015. Epub 2018 May 10. PMID: 29753295.
- Vacca M, Fernandes M, Spanetta M, Placidi F, Izzi F, Lombardo C, Mercuri NB, Liguori C. Depressive symptoms in patients with epilepsy and clinically associated features in a single tertiary center. *Neurol Sci*. 2022 Mar;43(3):1965-1974. doi: 10.1007/s10072-021-05589-1. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34528181; PMCID: PMC8860796.
- Tracy JJ, Lippincott C, Mahmood T, Waldron B, Kanauss K, Glosser D, Sperling MR. Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2327-35. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01254.x. Epub 2007 Aug 14. PMID: 17697111.
- Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1268-1276. doi: 10.1111/epi.13781. Epub 2017 May 26. PMID: 28555776.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3. Erratum in: *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922. PMID: 19889013.
- Cohen NT, Chang P, You X, Zhang A, Havens KA, Oluigbo CO, Whitehead MT, Gholipour T, Gaillard WD. Prevalence and risk factors for pharmacoresistance in children with focal cortical dysplasia-related epilepsy. *Neurology*. 2022 Oct 31;99(18):e2006-e2013. doi: 10.1212/WNL.000000000000201033. PMID: 35985831; PMCID: PMC9651467.

Поступила в редакцию 26.04.2024  
Утверждена к печати 09.09.2024

Сивакова Наталья Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-9930-0892. SPIN-код РИНЦ 4309-8739. Author ID Scopus 57188641933. ResearcherID S-9587-2018.

Драганик Ирина Анатольевна, клинический ординатор отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-4712-3353. SPIN-код РИНЦ 1192-4647. iradraganik@mail.ru

Коцюбинский Александр Петрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253-2016. Author ID РИНЦ 354433. SPIN-код РИНЦ 1311-8036. ak369@mail.ru

Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., директор Института нейropsychиатрии, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией и реабилитации пациентов с психосоматическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-код РИНЦ 5563-1009. Author ID Scopus 57203722056. ResearcherID B-3272-2017. vladmikh@yandex.ru

✉ Сивакова Наталья Александровна, dr.sivakovan@gmail.com

UDC 616.853:616.8-008.64:616.891.6:616-035

For citation: Sivakova N.A., Draganik I.A., Kotsyubinsky A.P., Mikhailov V.A. Clinical and psychopathological features of drug-resistant epilepsy in adults. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 88-96. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-88-96](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-88-96)

## Clinical and psychopathological features of drug-resistant epilepsy in adults

**Sivakova N.A., Draganik I.A., Kotsyubinsky A.P., Mikhailov V.A.**

*Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Background.** Drug-resistant epilepsy (DRE) is a multifactorial phenomenon based on numerous genetic and acquired (previous TBI, brain diseases, infections, circulatory disorders) mechanisms. Treatment-resistant, incurable or drug-resistant forms of the disease are determined by the types of epilepsy, generalized or focal types of seizures, frequency of epileptic seizures, and the presence of interictal epileptiform discharges according to EEG data. Many researchers have shown an association between therapeutic resistance and various types of psychopathological phenomena. **Objective:** to study the features of the clinical picture in drug-resistant epilepsy, to establish the clinical features of nonpsychotic mental disorders (NMD) in patients with epilepsy in the interictal period. **Materials and Methods.** The study was conducted at the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy of Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology". The study included 160 inpatients diagnosed with epilepsy (G40) according to ICD-10 criteria. The sample of patients was divided into two groups: the first group included 80 patients with drug-resistant epilepsy (ineffectiveness of therapy with two or more antiepileptic drugs), the second group included 80 patients with a controlled course of the disease (absence of seizures for more than 12 months). Clinical-psychopathological, clinical-neurological, and psychometric methods were used. Statistical analysis included descriptive statistics methods, comparative analysis was carried out using  $\chi^2$  and Fisher criteria, correlations were assessed using Spearman's correlation coefficient, differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results.** In the DRE group, an earlier onset of the disease was revealed ( $12.3 \pm 0.1$  years;  $t = 7.232$ ,  $p < 0.001$ ), a more frequent history of birth trauma (45%;  $\phi = 3.238$ ,  $p < 0.01$ ), neuroinfections (22.5%;  $\phi = 1.72$ ,  $p < 0.05$ ), febrile seizures ( $\phi = 4.731$ ,  $p < 0.01$ ), more frequent attacks (93.8%) with a tendency to serial course, a higher incidence of affective disorders (86.3%) and depressive expe-



riences (51.3%) of mild (15.0%), moderate (25.0%) and severe (11.3%) degree, the prevalence of subclinical (12.5%) and clinical (38.8%) depressive symptoms, subclinically (11.3 points) and clinically (17.5%) expressed anxiety according to the Hamilton Anxiety and Depression Scale, in the range from mild (8.8%) anxiety to moderate, symptomatic (15.0%) and severe, substantial (5.0%) anxiety according to the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). In the DRE group, a mild degree of expression of NMD correlated with rare (less than 1 per week) epileptic seizures, the severity of NMD correlated with the lowest ( $9.5 \pm 4.6$  years) age of seizure onset and the longest ( $23.0 \pm 9.9$  years) duration of epilepsy. A correlation was established between the occurrence of affective spectrum disorders with the early age of onset ( $r = -0.16$ ;  $p = 0.04$ ) and long course ( $r = 0.24$ ;  $p = 0.002$ ) of the disease in the general group of patients with epilepsy. The prevalence of affective disorders in the DRE group (86.3%) is more than 2.5 times higher than in the curable epilepsy group. **Conclusion.** The correlation between the paroxysmal and psychopathological characteristics of the epileptic process is shown, which indicates the need for considering the disease as a dynamic condition characterized by paroxysmal activity in combination with psychopathological disorders in the form of nonpsychotic phenomena. Subsequently, NMDs identified in the interictal period are the source of the formation of typical characterological traits, which, when included in the structure of personality changes of an individual, create a well-known psychological profile of a “changed” patient with epilepsy, which a psychiatrist encounters in his daily professional activities. The results of the study may be of great importance in the development of comprehensive treatment and correction programs for patients with epilepsy based on a personalized approach.

**Keywords:** epilepsy, drug resistance, nonpsychotic mental disorders, affective disorders, depression, anxiety.

Received April 26, 2024

Accepted September 09, 2024

Sivakova Natalia A., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9930-0892. SPIN-code RSCI 4309-8739. Author ID Scopus 57188641933. ResearcherID S-9587-2018.

Draganik Irina A., clinical resident of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4712-3353. SPIN-code RSCI 1192-4647. iradraganik@mail.ru

Kotsyubinsky Alexander P., D. Sc. (Medicine), Professor, chief researcher of the Department of Social Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4826-9688. Author ID Scopus 14030170900. ResearcherID N-2253-2016. Author ID RSCI 354433. SPIN-code RSCI 1311-8036.

Mikhailov Vladimir A., D. Sc. (Medicine), Director of the Institute of Neuropsychiatry, chief researcher and scientific director of the Department of Treatment of Patients with Exogenous Organic Disorders and Epilepsy and Rehabilitation of Patients with Psychosomatic Disorders, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7700-2704. SPIN-code RSCI 5563-1009. Author ID Scopus 57203722056. ResearcherID B-3272-2017. vladmikh@yandex.ru

✉ Sivakova Natalia A., dr.sivakovan@gmail.com

# СИБИРСКАЯ ЛЕТОПИСЬ ПСИХИАТРИИ

УДК 615.015.6-056.83:615.851.3:364-784(571.17)(048.8)

Для цитирования: Лопатин А.А., Зорохович И.И., Вострых Д.В., Никитин П.И., Кирина Ю.Ю. Становление и развитие наркологической службы в Кемеровской области (к 50-летию наркологической службы Кузбасса). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 3 (124). С. 97-106. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-97-106](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-97-106)

## Становление и развитие наркологической службы в Кемеровской области (к 50-летию наркологической службы Кузбасса)

Лопатин А.А.<sup>1</sup>, Зорохович И.И.<sup>1</sup>, Вострых Д.В.<sup>1</sup>,  
Никитин П.И.<sup>1</sup>, Кирина Ю.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Кузбасский клинический наркологический диспансер имени профессора Н.П. Кокориной»  
Россия, 650010, Кемерово, ул. Карболитовская, 15

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

### РЕЗЮМЕ

Наркологическая служба в стране была развернута по инициативе Министерства здравоохранения СССР в 70-х гг. XX в. как комплексная система лечебно-профилактических учреждений, оказывающих многоступенчатую психосоциореабилитационную помощь лицам с зависимостями, исходя из особенностей личности пациента и условий микросоциальной среды. Статья содержит сведения об истории развития в Кемеровской области наркологической службы, которой в 2024 г. исполняется 50 лет. Наркологическая служба Кузбасса на современном этапе характеризуются многоуровневой системой оказания профильной медицинской помощи. Специалисты наркологической службы обеспечивают разработку основных направлений совершенствования структуры службы, организации оказания наркологической помощи, внедрение и развитие оригинальных эффективных медицинских технологий в контексте профилактики, раннего выявления, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, реализацию комплекса мер по управлению и оценке качества клинικο-терапевтических вмешательств для пациентов с наркологическими расстройствами на стационарном и пост-стационарном этапах на основе пациентоориентированного подхода.

**Ключевые слова:** Кемеровская область, наркологическая служба, этапы становления, оказание специализированной медицинской помощи, современные технологии, перспективы развития.

### ВВЕДЕНИЕ

Медицинская помощь пациентам с алкогольной зависимостью всегда являлась составной частью отечественной психиатрии, направленной на решение проблем индивидуального и общественного здоровья населения в меняющихся условиях окружающей среды, а принцип комплексного воздействия на пациента и его микросреду как эффективный путь перехода от медицины «не только лечащей, но и предупреждающей» алкоголизм позволял отечественным психиатрам обосновать необходимость создания специальных противоалкогольных диспансеров, являющихся центром противоалкогольной организации и действенной мерой борьбы с алкоголизмом. Уже в 70-х гг. прошлого века наркологическая сеть в структуре психиатрической службы не справлялась с чрезвычайно задачами. Это объяснялось всё возрастающей потребностью в специализированной медицинской помощи пациентам с алкогольной и наркотической зависимостями.

Коллегия Министерства здравоохранения СССР 24 июля 1975 г. приняла решение о создании в стране самостоятельной наркологической службы. Полным ходом стала организовываться сеть республиканских, краевых и областных наркологических диспансеров как центров по организации наркологической помощи населению. Менее чем через полгода приказом Министерства здравоохранения СССР от 26 декабря 1975 г. в номенклатуру врачебных специальностей была введена должность «психиатр-нарколог». В августе 1976 г. было утверждено положение о наркологическом диспансере, структуре и штатной численности, объеме оказываемой помощи, а в октябре 1987 г. была введена научная специальность «наркология» и организован НИИ наркологии как головной институт по разработке комплексных медицинских программ на основе современных методов психофармакотерапии и психотерапии, функциональной и лабораторной диагностики.



ГБУЗ «Кузбасский клинический наркологический диспансер имени профессора Н.П. Кокориной»

Наркологическая служба Кемеровской области, так же как и в других регионах СФО, была создана и развивалась на базе психиатрической службы. В частности уже в 60-х гг. в связи с ростом наркологических заболеваний среди населения Кузбасса при психиатрических больницах области стали открываться наркологические отделения. Самостоятельное развитие областной наркологической службы началось уже в 1974 г. с момента организации на базе Кемеровской областной психиатрической больницы наркологического диспансерного отделения. Спустя 10 лет приказом Кемеровского облздравотдела 7 февраля 1984 г. был открыт областной наркологический диспансер как самостоятельное лечебно-профилактическое учреждение, которое более 20 лет (с 1984 по 2006 г.) возглавлял главный врач Э.С. Гоберник, накопленный под его руководством опыт работы был рекомендован для распространения в Российской Федерации. В дальнейшем в крупных городах области продолжали открываться наркологические диспансеры, а в городах и районах Кузбасса наркологические отделения и кабинеты. Именно на 70-80-е гг. пришлось бурное развитие нового направления – промышленной наркологии, ознаменовавшееся открытием наркологических кабинетов на базе крупных промышленных предприятий региона.

В октябре 1978 г. в Новокузнецке была сформирована наркологическая служба в структуре Новокузнецкой психиатрической больницы как единый городской наркологический диспансер, в составе которого учреждены районные наркологические кабинеты, наркологические кабинеты на крупных промышленных предприятиях (Кузнецкий и Западно-Сибирский металлургические комбинаты) и практически на всех промышленных предприятиях города

фельдшерские наркологические пункты. В 1979 г. при диспансере был открыт подростковый наркологический кабинет. Приказом горздравотдела Новокузнецка от 25 декабря 1985 г. наркологический диспансер получил статус самостоятельного учреждения. С 1987 г. до настоящего времени его возглавляет главный врач В.В. Райх.

В 1977 гг. в Прокопьевске в структуре Прокопьевской психиатрической больницы было основано наркологическое диспансерное отделение, впоследствии приказом горздравотдела от 9 апреля 1986 г. реорганизованное в самостоятельный городской наркологический диспансер. В течение 20 лет диспансером руководил главный врач С.Я. Тепкин, в 2019 г. его преемником стал А.В. Мертенс.

С середины 80-х гг. подразделения наркологической службы были открыты во всех городах и районах Кемеровской области, для кузбасской наркологии это был период интенсивного развития новых форм организации помощи больным с наркологическими заболеваниями: открывались первые хозрасчетные и нехозрасчетные кабинеты анонимного лечения, кабинеты противоалкогольной пропаганды, дневные стационары при промышленных предприятиях, в конце 80-х гг. были развернуты первые участки (кабинеты) по работе с больными наркоманией.

Значительный рост наркологических расстройств как в целом по России, так и в Кемеровской области, изменение их структуры и специфики среди пациентов, увеличение числа осложнений наркологических расстройств и их социальных последствий – всё это в начале 90-х гг. потребовало коренной перестройки наркологической службы региона и послужило стимулом введения и реализации новаторских решений в деятельности наркологических учреждений.



Нерушимая связь деятельности кафедры психиатрии и наркологии КемГМУ и наркологической службы Кузбасса  
На групповой фотографии (слева направо) профессора А.М. Селедцов, А.А. Корнилов, доцент Э.С. Вишневская, профессор А.А. Лопатин, старший лаборант В.В. Обеснюк, профессор Н.П. Кокорина, ассистент И.В. Иванец

Кардинальными переменами явилось судьбоносное открытие профилактического, реабилитационного, экспертного, химико-токсикологического и детско-подросткового отделений и появление среди специалистов наркологической службы психологов, психотерапевтов, социальных работников, специалистов по социальной работе, консультантов по химической зависимости и др.

Сегодня наркологическая служба Кемеровской области представлена широкой сетью наркологических диспансеров и специализированных наркологических подразделений при государственных медицинских организациях региона, оказывающих профилактическую, консультативную, диагностическую, лечебно-реабилитационную, организационно-методическую помощь больным алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями и другими наркологическими расстройствами, а также поддержку их родственникам в 32 территориальных образованиях региона.

В крупных городах области наркологические подразделения входят в структуру психиатрических больниц и психоневрологических диспансеров: Калтанская психиатрическая больница (главный врач И.А. Костерин), Ленинск-Кузнецкая психиатрическая больница (главный врач И.А. Ларина), Анжеро-Судженский психоневрологический диспансер (главный врач Г.Ф. Пожиленко), Беловский психоневрологический диспансер (главный врач Н.Н. Орлянская), Киселевский психоневрологический диспансер (главный врач О.А. Синкина), Юргинский психоневрологический диспансер (главный врач Е.В. Калинина).

Все наркологические подразделения региона оснащены надлежащим медицинским оборудованием в соответствии с требованиями стандартов оснащения, утвержденных Порядком оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология». Специалисты наркологической службы Кузбасса принимают участие в разработке основных направлений совершенствования структуры наркологической службы, организации наркологической помощи, развитию и внедрении современных эффективных медикаментозных и психолого-психокоррекционных наркологических технологий раннего выявления, профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов с наркологической патологией.

Оказание пациентам плановой наркологической помощи включает три этапа: 1) догоспитальный – осуществляется в 46 кабинетах врачей психиатров-наркологов (диспансерное наблюдение, амбулаторное лечение и медицинская реабилитация, мониторинг наркологической ситуации); 2) полустационарный – предусматривает оказание медицинской помощи в условиях дневных наркологических стационаров (9 дневных стационаров на 179 пациентомест); 3) стационарный – на базе наркологических отделений (общее число наркологических коек в Кемеровской области составляет 317).

Детско-подростковая наркологическая служба Кузбасса включает 21 кабинет врача психиатра-нарколога для обслуживания детского населения, 2 дневных наркологических стационара на 10 пациентомест и 15 круглосуточных коек в наркологических отделениях.



Реабилитационную помощь взрослым пациентам с наркологическими расстройствами оказывают три реабилитационных отделения: отделения медицинской реабилитации в наркологических диспансерах в Кемерове и Прокопьевске, в каждом из которых 25 круглосуточных коек, и амбулаторное отделение медицинской реабилитации в структуре наркологического диспансера Новокузнецка на 50 посещений в смену.

Реабилитационную помощь детям и подросткам, проживающим на территории Кемеровской области, оказывают в отделении медицинской реабилитации для несовершеннолетних (на 25 пациенто-мест) в структуре наркологического диспансера Кемерова и кафедры психиатрии и наркологии Кемеровского ГМУ. Модель реабилитации – медико-социальная с профессиональной направленностью. Профессиональное обучение, которое получают пациенты отделения, с одной стороны, обеспечивает занятость подростков на этапе прохождения курса реабилитации, с другой – предоставляет отличный шанс на перспективу получить профессию и квалификационный разряд и в дальнейшем возможность трудоустройства.

С 1993 г. в структуре наркологического диспансера работает Телефон экстренной психологической помощи (далее – Телефон доверия). Экстренная психологическая помощь оказывается бесплатно, анонимно, в круглосуточном режиме. Причем это одна из успешных практик по профилактике не только суицидального поведения среди взрослых, детей и подростков, но и превенция девиантного поведения обратившихся за помощью, в том числе разрешение вопросов профилактики наркологических расстройств. С июня 2013 г. Телефон доверия был подключен к Федеральной детской линии с общероссийским номером 8-800-200-122, после чего количество поступающих звонков пятикратно возросло и в среднем составляет 60-70 звонков ежедневно, примерно 2 000 звонков в месяц. Параллельно с увеличением количества звонков изменилась структура психологических запросов. Так, практически половина всех поступающих звонков приходится на детские и подростковые обращения. Именно благодаря своим специфическим особенностям – доступности, бесплатности и анонимности – телефонная служба максимально приближена к человеку, находящемуся в сложной жизненной ситуации, и предоставляет право обратиться за помощью в любое время, позволяя разъяснить ситуацию здесь и сейчас. Это делает Телефон доверия уникальной службой по своим целям, задачам и принципам работы. В настоящее время Телефоны доверия функционируют также при наркологических диспансерах Новокузнецка и Прокопьевска.

В рамках межведомственного взаимодействия специалисты Телефона доверия на постоянной основе кооперируются с рядом медицинских, социальных и правоохранительных организаций.

1. Министерством образования Кузбасса – проводятся совместные обучающие семинары и мето-

дические практикумы для психологов, классных руководителей, педагогов, руководителей образовательных организаций с целью повышения их компетенций по вопросам выявления аутоагрессии и профилактики суицидоопасного поведения среди несовершеннолетних.

2. Министерством социальной защиты населения Кузбасса и подразделением по делам несовершеннолетних Главного управления МВД России по Кемеровской области – Кузбассу по вопросу семейного насилия. Чаще всего семейно-бытовое насилие как актуальную проблему заявляют близкие родственники, соседи, школьные учителя. Если звонит сам ребенок, то он убежден, что «обнародование» его проблемы, напротив, усугубит ситуацию до крайности, поэтому его привлекает уверенность в том, что он может сам контролировать процесс разговора (у него всегда есть возможность в любой момент прекратить разговор), и доверие, что информация не будет распространена без его согласия. Если удается убедить ребенка в необходимости уведомить о происходящем жестоком обращении с ним заинтересованные стороны, то консультант собирает по возможности полную и объективную информацию о нем и его семье, оформляет официальное письмо и направляет его в соответствующие ведомства для проверки полученных сведений.

3. Главным управлением МВД России по Кемеровской области – Кузбассу в рамках реализации мероприятий ежегодной Всероссийской антинаркотической акции «Сообщи, где торгуют смертью», которая проводится дважды в год (весной и осенью). На базе Телефона доверия организуется «горячая линия» с целью получения сведений, связанных с незаконным оборотом наркотиков, а также для получения консультаций по вопросам лечения и реабилитации наркозависимых лиц.

С 1994 г. Телефон доверия является членом Российской ассоциации телефонов экстренной психологической помощи (РАТЭПП). Дистанционная служба экстренной психологической помощи работает по принципу сотрудничества со всеми учреждениями и ведомствами, готовыми к проведению совместной работы. Так, для расширения возможностей межведомственного взаимодействия и увеличения доступности помощи в 2018 г. было подписано соглашение об информационном взаимодействии с Центром приема и обработки вызовов экстренных оперативных служб по единому номеру «112». При поступлении звонков от абонентов, находящихся в остром психоэмоциональном состоянии, сотрудник службы «112» переключает данный звонок дежурному психологу Телефона доверия. Также Телефон доверия сотрудничает со средствами массовой информации (интернет-изданиями) по вопросам профилактики суицидов, девиантного поведения, развития наркологических расстройств, в том числе среди несовершеннолетних; на постоянной основе принимает участие в радио- и телепередачах, публикует тематические статьи в областной прессе.

Специалисты Телефона доверия постоянно занимаются повышением профессионального мастерства, участвуют в онлайн-семинарах, вебинарах, мастер-классах. Ярким примером тому является факт, что сотрудник Телефона доверия М.Е. Белоногов в 2019 г. стал победителем Всероссийского конкурса «Лучший психолог-консультант телефона доверия», который проводится РАТЭПП совместно с Уральским государственным педагогическим университетом. Ещё одна иллюстрация – по итогам 2023 г. работа Телефона доверия высоко оценена ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» и Минздравом России и включена в перечень лучших практик субъектов Российской Федерации по предоставлению услуг в части медицинской профилактики незаконного потребления наркотических средств и психотропных веществ.

Ещё одно важное направление деятельности – медицинское освидетельствование на состояние опьянения, которое проводится в 27 кабинетах наркологических подразделений Кемеровской области. Организованная система медицинского освидетельствования доступна во всех городах и районах Кемеровской области и осуществляется в круглосуточном режиме.

Для диагностики и выявления в настоящее время на территории Кемеровской области при наркологических диспансерах в Кемерове, Новокузнецке, Прокопьевске функционируют три химико-токсикологические лаборатории, выполняющие химико-токсикологические исследования по аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных или других токсических веществ. Наличие современного оборудования для химико-токсикологических лабораторий наркологической службы Кемеровской области позволило внедрить в работу наиболее точные современные методы и снизить временные затраты на проведение исследований.

Для оказания помощи лицам, находящимся в состоянии опьянения, при участии специалистов региональной наркологической службы принят Закон Кемеровской области – Кузбасса от 28.02.2022 № 24-ОЗ «О некоторых вопросах по оказанию помощи лицам, находящимся в состоянии алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения». В целях реализации данного закона Министерству здравоохранения Кузбасса поручено создать специализированное отделение для оказания помощи лицам, находящимся в состоянии опьянения, на базе помещений наркологического диспансера Кемерова. В соответствии с реализацией на практике вышеуказанного решения в структуре диспансера организована и осуществляется работа кабинета медицинского освидетельствования на состояние опьянения с 5-коечным фондом временного пребывания для оказания помощи лицам, находящимся в состоянии алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения.

Для организации межведомственного взаимодействия между сотрудниками полиции и специалистами наркологического диспансера заключено соглашение об организации взаимодействия по оказанию помощи лицам, находящимся в состоянии алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения на территории Кемерова. В рамках указанного соглашения сотрудники полиции осуществляют транспортировку лиц, находящихся в общественных местах с признаками опьянения, в кабинет медицинского освидетельствования, обеспечивают безопасность сотрудников кабинета во время проведения процедуры медицинского освидетельствования доставленных лиц. Сотрудники кабинета осуществляют медицинское освидетельствование доставленных лиц, в случае отсутствия медицинских показаний для оказания медицинской помощи в стационарных условиях предлагают им оказание помощи на койках временного пребывания до наступления вытрезвления. С целью снижения неблагоприятных последствий употребления алкоголя среди лиц, доставленных в состоянии опьянения в кабинет медицинского освидетельствования, т.е. в более широком понимании для профилактики административных правонарушений, совершенных в состоянии опьянения, сотрудниками кабинета ведется профилактическая работа с лицами, доставленными сотрудниками полиции, включая информирование граждан о возможностях получения бесплатной медицинской помощи в подразделениях наркологического диспансера (консультативной, психотерапевтической, лечебно-реабилитационной), в том числе при желании потенциальных участников на условиях анонимности, а также мотивирование граждан на обращение за наркологической помощью и ведение трезвого образа жизни. В случае отказа лиц, находящихся в состоянии опьянения, от помещения на койки временного пребывания, а также по наступлению вытрезвления лиц, находящихся на койках, сотрудники полиции доставляют их в дежурную часть территориального отдела МВД России по Кемерову.

В целях контроля и предупреждения управления транспортом лицами, находящимися в состоянии опьянения, для обеспечения маневренности наркологической службы региона в 2022 г. были приобретены два передвижных пункта медицинского освидетельствования на состояние опьянения (ППМО), которые позволяют осуществлять медицинское освидетельствование в отдаленных от медицинских организаций территориях, в том числе при проведении сотрудниками Госавтоинспекции специализированных профилактических рейдов по обеспечению безопасности дорожного движения. Медицинское освидетельствование с применением ППМО осуществляется наркологической службой Кемеровской области по территориальному принципу с разделением обслуживания муниципальных образований северной и южной агломераций региона.

Использование ППМО наркологической службой региона осуществляется в рамках межведомственного взаимодействия с Главным управлением МВД России по Кемеровской области посредством ежемесячного согласования графиков работы.

В целях принятия дополнительных мер обеспечения безопасности дорожного движения в Кемеровской области – Кузбассе с 2017 г. реализуются мероприятия общероссийского социального просветительского проекта в сфере безопасности дорожного движения «Автотрезвость», организатором и координатором которого в регионе является наркологический диспансер. Концепция проекта «Автотрезвость» включает в себя информационно-просветительскую работу среди населения с использованием очков-тренажеров «Drunk Goggles» («Фатальное зрение»), которые наглядно иллюстрируют изменение восприятия и поведения под воздействием алкоголя. В рамках проекта проводятся занятия по профилактике нетрезвого вождения с использованием образовательного модуля проекта и выполнением практических упражнений с помощью очков-тренажеров и вручением памяток «ответственного водителя» для следующих категорий участников: 1) обучающихся в образовательных организациях высшего и среднего профессионального образования, осуществляющих подготовку студентов для транспортной отрасли; 2) курсантов, обучающихся в автошколах; 3) водителей, восстанавливающих водительские удостоверения после лишения права управления транспортом за вождение в нетрезвом состоянии на базе экзаменационных отделов ГИБДД, во исполнение заключенного дополнительного соглашения о взаимодействии Министерства здравоохранения Кузбасса и Главного управления МВД России по Кемеровской области в целях принятия дополнительных мер в части обеспечения безопасности дорожного движения, профилактики дорожно-транспортного травматизма и смертности в результате дорожно-транспортных происшествий по вине нетрезвых водителей. Организуются групповые беседы и практические занятия по учебному модулю «Алкоголь и автомобиль» для сотрудников промышленных предприятий Кузбасса с опасными условиями труда и вредными производственными факторами. Проводимые тематические мероприятия демонстрируют активный интерес к ним со стороны участников и внимание средств массовой информации, что, безусловно, является неотъемлемой частью в предупреждении дорожно-транспортных происшествий по вине нетрезвых водителей. По инициативе Министерства здравоохранения Кузбасса и региональной наркологической службы с 2023 г. программные мероприятия проекта «Автотрезвость» как важный конструктивный элемент включены в региональный проект «Безопасность дорожного движения» государственной программы Кемеровской области – Кузбасса «Обеспечение безопасности населения Кузбасса».

Несмотря на то что в настоящее время на рынке наркопотребителей постоянно появляются новые синтетические наркотики, отравления опиоидами (передозировки наркотиками героинового ряда) по-прежнему занимают одно из первых мест в общей структуре случайных и целенаправленных острых отравлений. Более того, как показывает практика, очень часто передозировки случаются при первых пробах употребления наркотиков. В Кемеровской области до настоящего времени сохраняется тенденция употребления инъекционных наркотиков (до 70% всех наркотических средств), среди которых лидирующее место занимают опиоиды. Среди медико-социальных последствий наркомании особое место занимает смертность от передозировок. При этом самым распространенным и опасным является героин, вызывающий до 85% смертей при его передозировке. Чаще всего наркозависимые от героина и других опиоидов употребляют наркотик «не в одиночку», а в группе. В случае передозировки потребители наркотика, как правило, не обращаются за неотложной медицинской помощью, опасаясь административных арестов, привлечения к уголовной ответственности за хранение и потребление наркотиков, а также передачи сведений в наркологические диспансеры. При этом предпринимаемые ими меры по оказанию помощи самостоятельно не всегда являются адекватными из-за отсутствия элементарных медицинских знаний, хотя ключевым фактором, влияющим на последствия при острых отравлениях опиоидами, являются именно действия окружающих – своевременное реагирование и правильная тактика лиц, присутствующих при передозировке, может значительно сократить риск смертельного исхода вследствие передозировки наркотиками.

В связи с этим в регионе на постоянной основе проводится работа по снижению числа отравлений наркотическими средствами, в том числе с летальным исходом, которая включает в себя: 1) мероприятия, осуществляемые непосредственно наркологическими диспансерами и другими подразделениями наркологических служб (консультирование пациентов и их родственников по вопросам профилактики передозировок наркотическими средствами, обучение пациентов способам оказания доврачебной помощи в случаях передозировки и методологии применения налоксона, предоставление пациентам наборов «первой помощи» с налоксоном), 2) конференции, семинары, акции, проводимые с привлечением ресурсов социально ориентированных некоммерческих организаций. В частности специалистами региональной наркологической службы совместно с сотрудниками регионального отделения ООО «Российский Красный крест» в 2019 г. был реализован проект «Профилактика передозировок (в том числе летальных) опиоидами» (далее – Проект) по снижению летальных исходов вследствие отравления наркотическими средствами группы опиоидов.

Проект включал комплекс обучающих мероприятий и индивидуального консультирования по вопросам профилактики передозировок, обучению потребителей наркотиков способам оказания доврачебной помощи в случаях передозировки, методологии применения налоксона, его распространения в целевой группе для оказания неотложной помощи. Данный Проект показал своевременность и жизненную значимость для употребляющих наркотические средства опийной группы и выявил недостаточность и даже отсутствие информированности о передозировке опиоидами, причинах её развития, способах само- и взаимопомощи, возможности получения специализированной наркологической помощи у участников всех целевых групп Проекта. По итогам реализации мероприятий Проекта отмечено снижение уровня острых отравлений химической этиологии с летальным исходом, в том числе наркотическими средствами. Таким образом, реализация регионального проекта «Профилактика передозировок опиоидами» внесла весомый вклад в снижение числа острых отравлений наркотическими средствами с летальным исходом. Положительный опыт Кемеровской области был отмечен на семинаре-совещании Государственного антинаркотического комитета, прошедшем 30 октября 2020 г. в Москве. Проект рекомендован для изучения в качестве примера работы органов исполнительной власти, направленной на снижение числа смертельных отравлений наркотическими средствами. По запросам антинаркотических комиссий субъектов Российской Федерации информация о мероприятиях Проекта была направлена для изучения и тиражирования в других субъектах РФ (Москва и Санкт-Петербург, Пермский край, Свердловская, Ярославская, Московская и Ленинградская области).

Отдельное направление работы наркологической службы в Кузбассе – обследование работников угольных и горнорудных предприятий на предмет употребления психоактивных веществ. На сегодняшний день в регионе функционируют более 150 предприятий по добыче и переработке угля, в том числе 39 шахт и 57 разрезов, оснащенных современным оборудованием и техникой непрерывного действия, работа на которых предъявляет повышенные требования к психологической подготовленности работников для успешного выполнения профессиональной деятельности, особенно занятых на подземных работах, так как труд горняков связан с риском обвалов в шахте, затоплений подземных выработок и с потенциальной возможностью экстремальных ситуаций, нередко представляющих опасность для жизни, соответственно большая степень личного риска требует высокой психоэмоциональной устойчивости при работе под землей. Поэтому состояние здоровья работников предприятий угольной промышленности Кузбасса и отсутствие у них наркологических расстройств, в первую очередь связанных с употреблением наркотических средств и психотропных веществ, является важным аспектом обеспечения производственной безопасности, уровня производитель-

ности труда и конкурентоспособности в вышеуказанной отрасли. Очевидно, что пребывание горняков в шахтах в состоянии опьянения может с высокой степенью вероятности способствовать возникновению аварийных, опасных для жизни ситуаций с последующими значительными человеческими жертвами и материальными потерями.

До июня 2021 г. в федеральном законодательстве отсутствовали мероприятия, регламентирующие обязательное обследование работников угольной промышленности на предмет наличия/отсутствия среди них потребителей наркотических средств, психотропных веществ. В 2006-2007 гг. по итогам проведенных в Кемеровской области в 2005 г. совместных мероприятий сотрудниками наркологической службы и регионального подразделения действовавшего на тот момент Управления Федеральной службы РФ по контролю за оборотом наркотиков были приняты областные законы «О мерах по выявлению на территориях угледобывающих и горнорудных предприятий лиц, находящихся в состоянии алкогольного, наркотического и токсического опьянения» и «Об усилении ответственности за нарушение условий безопасности и охраны труда в организациях угольной промышленности». Во исполнение указанных законов практически на всех предприятиях угольной отрасли Кузбасса были открыты кабинеты для проведения пред- и послесменных медицинских осмотров и организованы рейды «наркологического контроля» по выявлению лиц, употребляющих алкоголь, наркотические средства и психотропные вещества. В результате количество выявляемых работников угольных предприятий, допускающих употребление ПАВ, сократилось семикратно.

Федеральным законом от 28.06.2021 № 222-ФЗ, внесшим изменения в ФЗ от 20.06.1996 № 81-ФЗ «О государственном регулировании в области добычи и использования угля, об особенностях социальной защиты работников организаций угольной промышленности» предусмотрена реализация медицинских программ по обеспечению промышленной безопасности на угольных и горнорудных предприятиях: 1) проведение химико-токсикологических исследований (ХТИ) на наличие/отсутствие в организме наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов в отношении всех работников угледобывающих предприятий, занятых добычей и переработкой угля, при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, 2) в отношении занятых на подземных работах работников регламентировано проведение ХТИ не менее 2 раз в год. По инициативе Министерства здравоохранения Кузбасса и региональной наркологической службы руководство угольных предприятий было проинформировано антинаркотической комиссией Кузбасса об обязанности организовать проведение ХТИ в отношении работников, и с сентября 2022 г. в регионе началось проведение медицинских осмотров с ХТИ работников предприятий угольной промышленности. Медицинские осмотры работников угледобывающих предприятий,



включая проведение ХТИ на наличие в организме наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов, осуществляемые государственными медицинскими наркологическими организациями, позволяют выявить потребителей наркотических средств и ПАВ, что направлено на сохранение психического здоровья и психологического благополучия работников, повышение безопасности и производительности труда, успешную реализацию профессионального потенциала.

На основе многолетнего опыта в наркологической службе Кемеровской области досконально отработан многоуровневый подход к системе оказания наркологической помощи населению региона; последовательно реализуется антиалкогольная и антинаркотическая политика, ориентированная на снижение уровня потребления населением алкоголя и отказ от употребления наркотических средств.

Особый вклад в становление и развитие наркологической службы Кемеровской области внесла д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России Наталья Петровна Кокорина. После окончания в 1964 г. Томского мединститута по специальности «лечебное дело» работала участковым врачом-психиатром в Кемеровской областной психиатрической больнице. В 1970 г. приступила к активной научной деятельности, являясь сотрудником кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Кемеровского ГМИ. С 1995 г. после защиты докторской диссертации занимала должность профессора кафедры. Была руководителем 6 кандидатских диссертаций, в настоящее время её ученики ведут активную деятельность в области психиатрии, психиатрии-наркологии и психотерапии. Опубликовала более 150 работ в отечественных и зарубежных научных сборниках, журналах. Наряду с плодотворной научной деятельностью внесла бесценный вклад в практическое здравоохранение, в 1993 г. выступила инициатором и организатором создания первого в России суицидологического центра, консолидирующего Телефон доверия, кабинеты социально-психологической помощи и стационарное отделение кризисных состояний. Была координатором создания в Кемерове муниципальной наркологической службы, в том числе для несовершеннолетних. Так, уже к 1998 г. были открыты амбулаторные наркологические кабинеты для детей и подростков в каждом районе города, детско-подростковый наркологический стационар. Одновременно возглавляла Кемеровский областной наркологический центр для несовершеннолетних, деятельность которого имела принципиальное значение в профилактике распространения употребления психоактивных веществ среди молодого населения Кузбасса. В 2002 г. в консорциуме с коллегами открыла первый в стране реабилитационный центр для несовершеннолетних с наркологическими расстройствами, в котором подростки одновременно

со специализированной наркологической помощью получают профессиональное образование с возможностью дальнейшего трудоустройства. В 2006 г. при её непосредственном участии была сформирована удовлетворяющая современным требованиям областная наркологическая служба, включающая профилактические, диагностические и лечебно-реабилитационные подразделения в амбулаторных, стационарных и полустационарных условиях. В 2010 г. во многом благодаря её личной инициативе коллегиально была спроектирована и внедрена в практику медицинских наркологических организаций Кузбасса лечебно-реабилитационная программа для наркозависимых «Фламинго». В рамках популяризаторского продвижения арттерапии в августе 2011 г. был создан театр-студия «Фламинго», возрожденное искусством психоэмоциональное состояние пациентов позволяло им перевоплощаться в актеров в рамках систематической и сознательной работы в группах психокоррекционной реабилитации. В июне 2013 г. реабилитационное отделение наркологического диспансера заняло призовое первое место в конкурсе Минздрава России на лучшую реабилитационную программу для больных наркологического профиля. В настоящее время эта креативная программа совместно с методическими рекомендациями претворяется в жизнь в практикоориентированной работе медицинских реабилитационных центров других субъектов России.

Наталья Петровна была прекрасным, талантливым врачом, признанным специалистом, пользующимся огромным авторитетом не только в регионе, но и в России. На всех знавших её производила впечатление прогрессивного руководителя, могла найти подход и общий язык практически с любым человеком, определить мотивирующие факторы для каждого сотрудника. Присущая ей от природы душевная бодрость внушала безграничное доверие и спокойствие пациентам, искреннюю любовь к которым она пронесла через всю свою жизнь. В марте 2021 г. постановлением Губернатора Кузбасса Кузбасскому клиническому наркологическому диспансеру присвоено имя доктора медицинских наук, профессора Натальи Петровны Кокориной.

Подводя итог, можно констатировать, что в наркологической службе Кузбасса сформирован многоуровневый подход к системе формирования здорового образа жизни, профилактике развития наркологических расстройств среди населения на основе доступности оказания профильной медицинской помощи лицам с наркологическими расстройствами. Благодаря слаженной работе всех подразделений наркологических служб в последнее десятилетие в Кузбассе отмечается положительный тренд в части снижения уровня распространения наркологических расстройств среди населения, что наряду с эффективными инструментами профилактики вносит весомый вклад в достижение национальных демографических целей укрепления здоровья и увеличения продолжительности жизни.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов или обязательств в связи с публикацией данной статьи.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

При подготовке материалов, посвященных вопросам становления и развития наркологической службы в Кемеровской области в контексте модернизации отечественной психиатрии, не было

использовано внешних и внебюджетных источников финансирования.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Работа не является исследованием клинической практики и не требует одобрения локальным этическим комитетом.

Поступила в редакцию 30.05.2024

Утверждена к печати 09.09.2024

Лопатин Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист психиатр-нарколог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Сибирском федеральном округе, главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический наркологический диспансер имени профессора Н.П. Кокориной». Author ID РИНЦ 774444. SPIN-код РИНЦ 7651-0504.

Зорохович Ирина Ивановна, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Кузбасский клинический наркологический диспансер имени профессора Н.П. Кокориной».

Вострых Данила Владимирович, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Кузбасский клинический наркологический диспансер имени профессора Н.П. Кокориной».

Никитин Павел Игоревич, заместитель главного врача по экспертизе ГБУЗ «Кузбасский клинический наркологический диспансер имени профессора Н.П. Кокориной».

Кирина Юлия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-1087-8688. Author ID РИНЦ 804341. SPIN-код РИНЦ 9237-5026.

✉ Лопатин Андрей Анатольевич, koknd@mail.ru

UDC 615.015.6-056.83:615.851.3:364-784(571.17)(048.8)

For citation: Lopatin A.A., Zorokhovich I.I., Vostrykh D.V., Nikitin P.I., Kirina Yu.Yu. Formation and development of the addictological service in the Kemerovo Region (on the 50th anniversary of the addictological service of Kuzbass). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 3 (124): 97-106. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-97-106](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-97-106)

## Formation and development of the addictological service in the Kemerovo region (on the 50th anniversary of the addictological service of Kuzbass)

**Lopatin A.A.<sup>1</sup>, Zorokhovich I.I.<sup>1</sup>, Vostrykh D.V.<sup>1</sup>, Nikitin P.I.<sup>1</sup>, Kirina Yu.Yu.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Addictological Dispensary named after Professor N.P. Kokorina" Karbolitovskaya Street 15, 650010, Kemerovo, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of Ministry of Health of the Russian Federation Voroshilov Street 22a, 650056, Kemerovo, Russian Federation*

### ABSTRACT

The addictological service in the country was deployed on the initiative of the USSR Ministry of Health in the 70s of the XX century as a comprehensive system of medical and preventive institutions providing multistage psychosocial rehabilitation assistance to people with addictions, based on the characteristics of the patient's personality and the conditions of the microsocial environment. The article contains information about the history of the development of the addictological service in the Kemerovo Region, that will celebrate its 50th anniversary in 2024. The addictological service of Kuzbass at the present stage is characterized by a multi-level system of rendering the specialist medical care. Addiction specialists ensure the development of the main directions of improvement of the structure of the service, organization of rendering the addictological care, introduction and development of original effective medical technologies in the context of prevention, early detection, diagnostics, treatment and medical rehabilitation, implementation of a set of activities for management and assessment of the quality of clinical and therapeutic interventions for patients with addictive disorders at the inpatient and post-discharge stages based on a patient-focused approach.

**Keywords:** Kemerovo Region, addictological service, stages of development, provision of specialist medical care, modern technologies, development prospects.

Received May 30, 2024

Accepted September 09, 2024

Lopatin Andrey A., D.Sc. (Medicine), Professor, chief freelance psychiatrist-narcologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Siberian Federal District, chief physician State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Addictological Dispensary named after Professor N.P. Kokorina", Kemerovo, Russian Federation. Author ID RSCI 774444. SPIN-code RSCI 7651-0504.

Zorokhovich Irina I., deputy chief physician for medical affairs State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Addictological Dispensary named after Professor N.P. Kokorina", Kemerovo, Russian Federation.

Vostrykh Danila V., deputy chief physician for organizational and methodological work State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Addictological Dispensary named after Professor N.P. Kokorina", Kemerovo, Russian Federation.

Nikitin Pavel I., deputy chief physician for expertise State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Addictological Dispensary named after Professor N.P. Kokorina", Kemerovo, Russian Federation.

Kirina Yulia Yu., Cand. Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Psychiatry and Narcology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1087-8688. Author ID RSCI 804341. SPIN-code RSCI 9237-5026.



Lopatin Andrey A., [koknd@mail.ru](mailto:koknd@mail.ru)

