НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1810-3111 (Print)
ISSN 2587-6716 (Online)

СВПН

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

SHPAP

Биологические исследования
Клиническая психиатрия
Пенитенциарная психиатрия
Детско-подростковая психиатрия
Лекции. Обзоры
Психофармакотерапия
Организация психиатрической помощи
Клиническая психология
Эпилептология
Коморбидность психических расстройств

2024. № 4 (125)

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

2024. № 4 (125)

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. Алифирова**	**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**	**С-Петербург, 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. Незнанов**	**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. Счастный**	**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**	**Москва, Россия**
профессор **А.М. Селедцов**	**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** Выпускающий редактор **И.А. Зеленская**
Телефон/факс: +7(382-2)-72-44-25. Телефоны: +7 (382-2)-72-35-16, +7 (382-2)-72-43-79. **E-mail: mental@tnimc.ru**
Web-сайт института: tomskinstitute.mental-health.ru **Web-сайт журнала: svpin.org**

Оригинал-макет: И.А. Зеленская Перевод: С.В. Владимирова
Подписано в печать 20.12.2024 г. Формат 60x84$_{1/8}$. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 16,5; усл.-печ. л. 15,35; уч.-изд. л. 14,98. Тираж 500 экз. Заказ № 1024.
Цена свободная. Дата выхода в свет 27.12.2024
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

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

Scientific-practical journal
Four issues per year

2024. No. 4 (125)

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**	**St. Petersburg, 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**	**Moscow, 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 NRMC, 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: *ПК324.*

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: tomskinstitute.mental-health.ru

Production editor **I.A. Zelenskaya**
E-mail: mental@tnimc.ru
Website of the journal: svpin.org

Master layout: I.A. Zelenskaya Translation: S.V. Vladimirova
Signed to press December 20, 2024. Format 60x84$_{1/8}$. Offset printing.
Coated paper. Font "Times New Roman".
Printer's sheets 16,5; conventional printer's sheets 15,35; published sheets 14,98. Circulation 500 copies. Order no 1024.
Free-of-control price. Date of publication December 27, 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

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прохоров А.С., Голыгина С.Е., Сахаров А.В. (Чита, Москва) Прогностическое значение хемокинов при первом эпизоде параноидной шизофрении до начала антипсихотической терапии 5

Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Костюк С.В., Балакирева Е.Е., Шушпанова О.В., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С., Коваль-Зайцев А.А., Иванов М.В. (Москва) Вариации содержания сателлита III (1q12) и рибосомного повтора в ДНК лейкоцитов крови детей с расстройствами аутистического спектра в процессе терапии 17

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В., Плотников А.В., Кулешова Е.О. (Барнаул) Комплексный подход в лечении невротических расстройств у участников специальной военной операции 27

ПЕНИТЕНЦИАРНАЯ ПСИХИАТРИЯ

Макушкина О.А., Фролова А.В., Леурда Е.В., Шарабидзе Н.Г. (Москва) Клинические аспекты дисрегуляции поведения у лиц с шизофренией, совершивших общественно опасные действия 36

ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВАЯ ПСИХИАТРИЯ

Шушпанова О.В., Голубева Н.И., Балакирева Е.Е., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С. (Москва) Клинические особенности депрессивных расстройств в детском и подростковом возрастах 47

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

Кибитов А.О., Шумская Д.С. (Санкт-Петербург) Современные полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления 56

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Шушпанова Т.В., Куприянова И.Е., Мандель А.И., Казенных Т.В., Новожеева Т.П., Счастный Е.Д., Перчаткина О.Э., Кисель Н.И., Украинцев И.И., Смирнова И.Н., Зайцев А.А., Селиванов Г.Ю., Васильева О.А. (Томск, Санкт-Петербург) Влияние фармакотерапии на фармакокинетические параметры модельного субстрата антипирина – тест-свидетеля процессов элиминации ксенобиотиков в слюне у пациентов с психическими расстройствами 66

ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Шпорт С.В., Макушкина О.А. (Москва) Психиатрическая помощь населению Российской Федерации: ресурсное обеспечение и динамика показателей 82

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

Смирнова Н.С., Симуткин Г.Г., Суровцева А.К., Васильева С.Н., Диденко Е.В. (Томск) Динамическая оценка нарушений управляющих функций у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством в ходе психофармакотерапии 97

ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ

Токарева Н.Г., Игнатьева О.И. (Саранск) Влияние интериктальной головной боли на качество жизни у больных с эпилепсией 104

КОМОРБИДНОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Серов О.А., Турсунова Н.В., Жукова Е.М. (Новосибирск) Влияние табакокурения на развитие психических расстройств у больных туберкулезом 111

Зарубина Н.В. (Москва, Ярославль) Влияние депрессивных расстройств на личностные характеристики пациентов с рассеянным склерозом 119

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СВПН ЗА 2024 год 129

CONTENTS

BIOLOGICAL RESEARCH

Prokhorov A.S., Golygina S.E., Sakharov A.V. (Chita, Moscow) Prognostic value of chemokines in the first episode of paranoid schizophrenia before the start of antipsychotic therapy 5

Ershova E.S., Chudakova Yu.M., Veiko N.N., Martynov A.V., Kostyuk S.E., Kostyuk S.V., Balakireva E.E., Shushpanova O.V., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S., Koval-Zaitsev A.A., Ivanov M.V. (Moscow) Variations in the content of satellite III (1q12) and ribosomal repeat in the DNA of blood leukocytes of children with autism spectrum disorders during therapy 17

CLINICAL PSYCHIATRY

Sheremetyeva I.I., Stroganov A.E., Kandrina N.V., Plotnikov A.V., Kuleshova E.O. (Barnaul) An integrated approach to the treatment of neurotic disorders in participants of the Special Military Operation 27

PENITENTIARY PSYCHIATRY

Makushkina O.A., Frolova A.V., Leurda E.V., Sharabidze N.G. (Moscow) Clinical aspects of behavioral dysregulation in individuals with schizophrenia who have committed socially dangerous acts 36

CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY

Shushpanova O.V., Golubeva N.I., Balakireva E.E., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S. (Moscow) Clinical features of depressive disorders in childhood and adolescence 47

LECTURES. REVIEWS

Kibitov A.O., Shumskaya D.S. (St. Petersburg) Modern genome-wide association studies of mental disorders: focus on the mechanisms of inflammation 56

PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Shushpanova T.V., Kupriyanova I.E., Mandel A.I., Kazennykh T.V., Novozheeva T.P., Schastnyy E.D., Perchatkina O.E., Kisel N.I., Ukraintsev I.I., Smirnova I.N., Zaitsev A.A., Selivanov G.Yu., Vasilieva O.A. (Tomsk, St. Petersburg) Effect of pharmacotherapy on the pharmacokinetic parameters of the model substrate antipyrine – a test evidence of the processes of xenobiotic elimination in saliva in patients with mental disorders 66

ORGANIZATION OF PSYCHIATRIC CARE

Shport S.V., Makushkina O.A. (Moscow) Psychiatric care for the population of the Russian Federation: resource provision and dynamics of indicators 82

CLINICAL PSYCHOLOGY

Smirnova N.S., Simutkin G.G., Surovtseva A.K., Vasilieva S.N., Didenko E.V. (Tomsk) Dynamic assessment of executive function disorders in patients with recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder during psychopharmacotherapy 97

EPILEPTOLOGY

Tokareva N.G., Ignatieva O.I. (Saransk) Impact of interictal headache on the quality of life in patients with epilepsy 104

COMORBIDITY OF MENTAL DISORDERS

Serov O.A., Tursunova N.V., Zhukova E.M. (Novosibirsk) Influence of tobacco smoking on the development of mental disorders in patients with tuberculosis 111

Zarubina N.V. (Moscow, Yaroslavl) Influence of depressive disorders on the personality characteristics of patients with multiple sclerosis 119

SHPAP AUTHOR INDEX FOR 2024 129

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.87|465ˣ18/ˣ35|:612.017.1:616-036.1

Для цитирования: Прохоров А.С., Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Прогностическое значение хемокинов при первом эпизоде параноидной шизофрении до начала антипсихотической терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 5-16. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-5-16

Прогностическое значение хемокинов при первом эпизоде параноидной шизофрении до начала антипсихотической терапии

Прохоров А.С.[1], [2], Голыгина С.Е.[1], Сахаров А.В.[3]

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

[2] *ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» Россия, 672000, Чита, Окружной проезд, 3*

[3] *Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России Россия, 119002, Москва, Малый Могильцевский пер., 3*

РЕЗЮМЕ

Введение. Хемокины являются активными участниками нейровоспаления, выполняют нейромодулирующие функции, не исключено их участие в механизмах развития шизофрении. При этом построение прогностических моделей на базе нейронных сетей с использованием показателей хемокинов может быть перспективным для ранней диагностики данного расстройства. **Цель**: изучение показателей некоторых хемокинов в плазме крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до начала проведения антипсихотической терапии с последующим определением их прогностического значения в манифестации данного расстройства через построение математических моделей. **Материалы и методы**. На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» обследовано 80 пациентов (49 мужчин и 31 женщина) 18-35 лет с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09). Определено содержание 13 хемокинов (MCP-1, MIP-1α, MIP-1 β, RANTES, Eotaxini-1, TARC, MIP-3α, GRO-α, ENA-78, IL-8, IP-10, MIG, I-TAC) в сыворотке крови у данной группы пациентов до лечения. **Результаты**. При дебюте шизофрении в крови пациентов выявлено повышение содержания IL-8 (CXCL8) – в 3,3 раза, MCP-1 (CCL2) – в 1,4 раза, RANTES (CCL5) – в 1,3 раза, снижение MIG (CXCL9) – в 1,8 раза, I-TAC (CXCL11) и TARC (CCL17) – в 1,6 раза, MIP-1β (CCL4) и ENA-78 (CXCL5) – в 1,5 раза. Выполненный посредствам нейронной сети анализ установил прогностическую ценность хемокинов MIP-1 β, IL-8, RANTES, MCP-1, TARC в оценке риска развития психоза у пациентов с шизофренией. **Заключение**. Установлены существенные сдвиги в содержании некоторых хемокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении ещё до начала проведения антипсихотической терапии, которые свидетельствуют о развитии в период манифестации шизофренического психоза нейроиммуновоспаления с преобладанием звеньев врожденного иммунитета над адаптивным. Специальные математические расчеты подтвердили прогностическую значимость ряда хемокинов для диагностики риска развития психоза при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, первый эпизод, хемокины, нейроиммуновоспаление, прогностическая модель, нейронная сеть.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения в большинстве случаев является тяжелым психическим расстройством, в механизмах развития которого весомое значение имеют нейробиологические процессы, определяющие не только нозологическую самостоятельность, но и клиническое разнообразие заболевания [1]. В настоящее время в биологической психиатрии существует множество патогенетических гипотез шизофрении, среди которых важное место занимает нейроиммунологическая концепция. Считается, что в основе расстройства лежат различные дисфункциональные взаимоотношения между центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой: на молекулярном, клеточном и органном уровнях. Так, активация периферического

иммунитета оказывает влияние на ЦНС и способствует формированию нейровоспаления и, наоборот, процессы нейровоспаления неотъемлемо отражаются в системном воспалении, что указывает на единство указанных механизмов в патогенезе шизофрении. Следовательно, периферические иммунологические параметры в перспективе можно будет рассматривать в качестве биомаркеров заболевания [2].

До настоящего времени внимание исследователей сосредоточено на роли цитокинов в патогенезе шизофрении, некоторые авторы сообщают о повышении их уровня у пациентов с данным заболеванием; более того, существует мнение, что часть из них может определять ведущие клинические характеристики шизофрении [3, 4].

В свою очередь обособленная группа цитокинов – хемокины – долгое время оставалась вне поля зрения исследователей, лишь относительно недавно им стали уделять неменьшую роль в патогенезе шизофрении [5]. Хемокины представляют собой хемотаксические цитокины, которые регулируют активацию и миграцию лейкоцитов в органы и ткани, в частности в ЦНС, где их рецепторы и лиганды широко экспрессируются, выполняя разнообразные функции [6]. Хемокины являются активными участниками процесса нейроиммуновоспаления, привлекая лейкоциты в очаги воспаления в ЦНС [7]. Помимо того, имеются серьезные основания полагать, что хемокины выступают нейромодуляторами и принимают разнообразное участие в процессах нейротрансмиссии [8] и нейроэндокринной регуляции [9]. Литературные данные указывают на увеличение содержания хемокинов в периферическом русле, предполагается, что дисбаланс в хемокиновой системе может неблагоприятно сказываться на всех ранее упомянутых биологических процессах, реализуя тем самым патогенез шизофрении [5, 6]. Кроме того, патологические процессы, протекающие в головном мозге, могут отражаться в виде количественных изменений со стороны хемокинов, в том числе и на периферии, это может быть использовано в диагностических и прогностических целях, в том числе при оценке ответа на психофармакотерапию шизофрении.

Таким образом, поиск потенциальных периферических биомаркеров психических расстройств, в том числе при шизофрении, является одной из важных задач современной психиатрии. Соответственно, построение прогностических моделей на базе нейронных сетей с использованием периферических иммунных маркеров для ранней диагностики шизофрении можно считать перспективным направлением в биологической психиатрии, имеющим в том числе практическое применение [10]. Наряду с этим, многие периферические биомаркеры нейроиммуновоспаления и их прогностическое значение детально не изучались у пациентов с первым эпизодом шизофрении [11], это касается и хемокинов, что придает актуальность и практическую ориентированность настоящему исследованию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей некоторых хемокинов в плазме крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до начала проведения антипсихотической терапии с последующим определением их прогностического значения в манифестации данного расстройства через построение математических моделей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» было обследовано 80 пациентов (49 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 18 до 35 лет с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09) в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10.

Критериями исключения из основной группы исследования послужили: возраст младше 18 лет и старше 35 лет, употребление наркотических веществ и злоупотребление алкоголем, наличие острых и хронических заболеваний любой этиологии, травмы, онкологические заболевания, другая патология ЦНС, беременные и лактирующие женщины. Группа контроля состояла из 35 психически и соматически здоровых людей. Исследуемые группы были полностью сопоставимы между собой по полу и возрасту ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. **Половые и возрастные характеристики обследованных лиц**

Показатель	Контроль (n=35)	Пациенты (F20.09) (n=80)
Пол мужской	57,1%	61,2%
Пол женский	42,9%	38,8%
Возраст, лет	23,0 (22,0; 26,0)	23,5 (20,0; 31,0)

Оценка психического состояния и забор крови производились при поступлении пациентов в стационар до назначения антипсихотической терапии.

Психическое состояние больных оценивалось с помощью шкалы позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) с применением структурированного клинического интервью для PANSS SCI-PANSS. При анализе результатов PANSS установлено, что все пациенты на момент включения в исследование находились в остром психотическом состоянии: общий балл по шкале PANSS составил 109,0 (104,0; 115,0). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. **Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у пациентов с первым эпизодом шизофрении, Me (25; 75)**

Параметр PANSS	Основная группа – пациенты (F20.09) (n=80)
Позитивные симптомы	29,0 (27,0; 31,0)
Негативные симптомы	27,0 (25,0; 30,0)
Общие симптомы	52,0 (48,0; 55,0)
Общий балл	109,0 (104,0; 115,0)

Лабораторная часть исследования выполнялась в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Определение 13 показателей хемокинов проводили в сыворотке крови методом проточной флюориметрии на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием тест-системы Human Proinflammatori Chemokine Panel 1 (13-plex) (BioLegend, США) согласно инструкции производителя. Изучали следующие показатели хемокинов: CCL2 (MCP-1) – моноцитарный хемоаттрактантный белок; CCL3 (MIP-1α) – воспалительный белок макрофагов 1α; CCL4 (MIP-1β) – воспалительный белок макрофагов 1β; CCL5 (RANTES) – цитокин регулируемый, секретируемый, экспрессируемый при активации нормальными Т-лимфоцитами; CCL11 (Eotaxini-1) – эотаксин-1, эозинофильный хемотаксический белок; CCL17 (TARC) – хемокин, регулируемый тимусом и активацией; CCL20 (MIP-3α) – воспалительный белок макрофагов 3α; CXCL1 (GRO-α) – связанный с ростом онкоген α; CXCL5 (ENA-78) – пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения; CXCL8 (IL-8) – интерлейкин-8; CXCL9 (MIG) – монокин, индуцируемый гамма-интерфероном; CXCL10 (IP-10) – гамма-интерферон-индуцируемый белок 10; CXCL11 (I-TAC) – индуцируемый интерфероном Т-клеточный хемоаттрактант.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel 2016, пакета прикладных статистических программ Statistica-12, пакета анализа SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при показателе $p<0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании развития психоза применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака определялось в точке cut-off. Наиболее значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание некоторых хемокинов в сыворотке крови

В таблице 3 представлены полученные показатели некоторых хемокинов в плазме крови у здоровых лиц группы контроля и у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до начала назначения антипсихотической терапии.

Таблица 3. **Содержание хемокинов в сыворотке крови здоровых и пациентов с первым эпизодом шизофрении до лечения, Me (25; 75)**

Показатель, пг/мл	Группа контроля (n=35)	Основная группа – пациенты (F20.09) (n=80), до лечения	Значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)
CCL2 (MCP-1)	405,50 (258,50; 646,70)	582,44 (377,16; 895,00)	**2,7170, p=0,0065**
CCL3 (MIP-1α)	40,35 (39,37; 40,90)	38,41 (25,47; 46,90)	0,9117; p=0,3619
CCL4 (MIP-1β)	27,75 (26,50; 28,89)	19,14 (11,71; 31,00)	**3,4919; p=0,0004**
CCL5 (RANTES)	64459,40 (62475,68; 68236,10)	82574,73 (63089,23; 113719,70)	**3,3278; p=0,0008**
CCL11 (Eotaxin)	63,70 (38,60; 82,90)	45,23 (31,35; 91,40)	1,1974; p=0,2311
CCL17 (TARC)	352,10 (233,60; 521,80)	216,54 (120,74; 394,50)	**3,1819; p=0,0014**
CCL20 (MIP-3α)	79,10 (23,70; 149,80)	53,98 (24,31; 136,40)	0,6321; p=0,5272
CXCL1 (GRO-α)	91,70 (74,80; 136,10)	123,78 (58,87; 222,40)	1,4922; p=0,1356
CXCL5 (ENA-78)	862,80 (622,0; 1280,50)	571,24 (272,69; 951,70)	**3,2367; p=0,0012**
CXCL8 (IL-8)	9,75 (8,39; 15,11)	31,68 (12,66; 115,80)	**4,4554; p=0,0000**
CXCL9 (MIG)	9,10 (6,94; 11,20)	4,94 (2,19; 12,00)	**3,3704; p=0,0007**
CXCL10 (IP-10)	27,81 (26,48; 60,70)	26,95 (14,14; 44,10)	**2,3948; p=0,0166**
CXCL11 (I-TAC)	8,70 (5,00; 12,50)	5,59 (3,86; 10,00)	**2,0970; p=0,0359**

Примечание. p – уровень значимости различий между группами (критерий Манна-Уитни); жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Было установлено, что у больных с первым эпизодом шизофрении показатели моноцитарного хемоаттрактантного белка – MCP-1 (CCL2) в плазме крови были статистически значимо (p=0,0065) в 1,4 раза выше по сравнению с группой контроля, что в целом согласуется с результатами других исследований [11, 12]. Повышенный уровень MCP-1 (CCL2) у лиц с манифестацией заболевания косвенно может указывать на активно протекающие процессы нейровоспаления за счет способности данного хемокина активировать и способствовать миграции моноцитов через гематоэнцефалический барьер в ткани головного мозга [13]. Мигрировавшие моноциты продолжают избыточно секретировать MCP-1, который при взаимодействии с рецептором CCR2 переводит микроглию в провоспалительный фенотип (M1), что запускает нейровоспаление [14]. Более того, MCP-1 при воздействии на дофаминовые нейроны способствует выбросу дофамина, что, вероятно, может вносить свой вклад в патогенез позитивной симптоматики при шизофрении [15].

Показатель макрофагального воспалительного белка 1α – MIP-1α (CCL3) у больных с дебютом шизофрении не отличался от группы контроля. Уровень макрофагального воспалительного белка 1β – MIP-1β (CCL4) был статистически значимо (p=0,0004) в 1,5 раза ниже контрольных значений. Известно, что эти родственные хемокины, воздействуя на эндотелиоциты, усиливают проницаемость гематоэнцефалического барьера и индуцируют трансмиграцию лейкоцитов, внося свой вклад в нейровоспаление [16]. Снижение содержания MIP-1β (CCL4) в периферическом русле у пациентов в психозе, по-видимому, связано с тем, что хемокин уже выполнил свою роль – провзаимодействовал с рецепторами. Кроме того, снижение концентрации, возможно, обусловлено способностью MIP-1α и MIP-1β образовывать гетеродимеры, затрудняя их идентификацию в плазме крови [17].

Хемокин, регулируемый активацией, экспрессией и секрецией нормальных Т-клеток – RANTES (CCL5) в нашем исследовании был статистически значимо (p=0,0008) повышен в 1,3 раза у пациентов с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми лицами. В настоящее время отсутствуют публикации о содержании RANTES в крови у больных шизофренией. Повышенный уровень RANTES (CCL5) у пациентов с первым эпизодом шизофрении может косвенно свидетельствовать о миграции $CD4^+$ Т-клеток через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, индуцируя дальнейшую дифференцировку микроглии в провоспалительный фенотип [18]. Избыточное воздействие RANTES на CCR5-рецептор приводит к активации микроглии и прогрессированию нейровоспаления [19]. Кроме того, RANTES может участвовать в модуляции выброса глутамата из нейронов, что вносит вклад в клинические проявления шизофрении [20].

Эотаксин-1 (CCL11) – эозинофильный хемотаксический белок 1 – хемокин, участвующий в активации и хемотаксисе эозинофилов, в ЦНС продуцируется микроглией, астроцитами, нейронами, эндотелиоцитами гематоэнцефалического барьера [21]. Известно, что при высоких концентрациях в периферическом русле эотаксин-1 повреждает эндотелий сосудистого сплетения, обладает выраженной эксайтотоксичностью, что запускает процессы преждевременного старения головного мозга, на основании чего некоторые авторы относят этот хемокин к «белкам старости» [22]. Многие исследователи отмечают повышение сывороточного уровня эотаксина-1 (CCL11) у пациентов с длительным течением шизофрении [23], при этом обнаружены положительные корреляционные связи между высоким уровнем данного хемокина и когнитивными нарушениями в рамках шизофрении [24, 25]. Что касается первого психотического эпизода, имеется единственная публикация, согласно которой уровень эотаксина-1 в плазме у пациентов и в контрольной группе не различались [26], это соотносится с полученными нами результатами. Отсутствие отличий между сравниваемыми группами можно объяснить молодым возрастом пациентов и недавним началом шизофренического процесса. При этом можно предположить, что влияние эотаксина-1 (CCL11) реализуется на более поздних этапах течения заболевания, что в дальнейшем клинически проявляется негативной симптоматикой и когнитивным дефицитом, обусловленными цитотоксическими эффектами данного хемокина.

Хемокин, регулируемый тимусом и активацией – TARC (CCL17), является преимущественно гомеостатическим хемокином, который снижает активацию микроглии, переводя её в гомеостатический фенотип (M2) [27, 28]. У пациентов с длительным течением шизофрении было обнаружено повышенное содержание TARC в плазме крови [29], аналогичные результаты получены при обследовании больных с первым психотическим эпизодом [26]. Согласно результатам собственного исследования, содержание TARC (CCL17) в плазме крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении до лечения было статически значимо (p=0,0014) в 1,6 раза ниже по сравнению с группой контроля. Учитывая гомеостатические свойства TARC (CCL17), можно предположить, что его снижение у пациентов с манифестацией шизофрении обусловлено превалированием процессов нейровоспаления над нейропластичностью.

Макрофагальный воспалительный белок 3α – MIP-3α (CCL20) в ЦНС в основном экспрессируется астроцитами [30, 31]. Имеется предположение, что при шизофрении астроциты значительно меньше секретируют MIP-3α, что приводит к снижению количества противовоспалительных регуляторных Т-лимфоцитов на периферии и уменьшает их миграцию через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, что приводит к нарушению регуляции нейровоспаления, усугубляя его и потенциально способствуя превалированию воспалительного звена в патогенезе данного расстройства. Таким образом, допускается, что дефектная ось астроглия → CCL20 → CCR6 → регуляторные Т-лимфоциты может представлять собой биологический компонент патогенетического звена в рамках шизофрении [31]. Что касается уровня MIP-3α в периферическом кровяном русле у пациентов с шизофренией, то литературные данные немногочисленны и носят неоднозначный характер. Согласно одному исследованию, MIP-3α был значительно повышен у пациентов с шизофренией по сравнению с депрессивными больными и группой контроля [32]. В другом исследовании уровень MIP-3α не отличался от такового в группе контроля [33]. В нашем исследовании показатель MIP-3α (CCL20) до назначения антипсихотической терапии у пациентов с дебютом шизофрении был в 1,4 раза ниже значений контроля, однако результат не обладал статистической значимостью.

GRO-α – связанный с ростом онкоген α (CXCL1) и его рецептор CXCR2 экспрессируются в ЦНС, в особенности астроцитами, хемокин способствует миграции нейтрофилов через гематоэнцефалический барьер и их накоплению в ЦНС, запуская процессы нейровоспаления [34] и нейротоксичности [35]. Публикаций о содержании GRO-α в плазме крови встречается немного, к тому же они противоречивы: в одном исследовании данный хемокин был ниже у больных шизофренией, чем в контрольной группе [36], в другом, наоборот, отмечалось значительное его повышение [37]. В нашем исследовании GRO-α (CXCL1) был в 1,5 раза выше у пациентов с манифестацией шизофрении по сравнению с группой контроля, однако результат не был статистический значимым.

ENA-78 (CXCL5) – пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения – проявляет свой эффект за счет взаимодействия с рецептором хемокинов CXCR2, что стимулирует проадгезивную активность и хемотаксис нейтрофилов в ЦНС, приводя к нейровоспалению и нейродегенерации [38]. У пациентов с шизофренией этот хемокин практически не изучался, имеется лишь одна публикация, согласно которой ENA-78 был высоко экспрессирован в тканях головного мозга у пациентов с шизофренией [39]. Публикаций о повышении содержания ENA-78 в плазме крови у пациентов с шизофренией не было найдено. В нашего исследовании выявлено, что уровень ENA-78 был статистически значимо (p=0,0012) в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля. Такое снижение, возможно, обусловлено перекрестным влиянием других родственных хемокинов (GRO-α, IL-8), конкурирующих за рецептор CXCR2, либо за счет того, что ENA-78 уже провзаимодействовал с данным рецептором.

Интерлейкин-8 – IL-8 (CXCL8) реализует свои эффекты через рецепторы CXCR1 и CXCR2, инициируя хемотаксис нейтрофилов к очагу воспаления и их дегрануляцию. Различные типы клеток головного мозга, включая астроциты, нейроны, микроглию и эндотелиальные клетки, экспрессируют для него IL-8 и рецепторы [40]. Повышенный уровень IL-8 у пациентов с шизофренией был отмечен во многих метаанализах, он считается одним из основных хемокинов, играющих главную роль в патогенезе шизофрении [5]. Более того, у пациентов с первым эпизодом шизофрении также отмечается повышение содержания IL-8 в плазме крови [41, 42], что соотносится с результатами нашего исследования: уровень IL-8 (CXCL8) был статистически значимо (p=0,0000) повышен в 3,3 раза в основной группе относительно контроля. Высокий уровень IL-8 косвенно указывает на излишнюю активацию нейтрофилов и их возможную миграцию через гематоэнцефалический барьер в мозг с последующей дегрануляцией и активацией нейроиммуновоспаления.

Монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG) (CXCL9), индуцируемый гамма-интерфероном белок 10 (IP-10) (CXCL10), хемоаттрактант альфа индуцируемых интерфероном Т-клеток (I-TAC) (CXCL11) являются родственными хемокинами и воздействуют на рецептор CXCR3. Эффекты данных хемокинов преимущественно направлены на Т-хелперы I типа и естественные клетки-киллеры, что способствует привлечению данных клеток в ЦНС и запускает процессы нейровоспаления [43]. Публикаций касательно содержания MIG и I-TAC у пациентов с шизофренией нами не обнаружено. Согласно результатам единичных исследований, уровень IP-10 в крови при шизофрении не повышался [12, 33]. Также не было выявлено существенных различий содержания IP-10 в плазме крови и ликворе у пациентов с первым эпизодом шизофрении [26]. В нашей работе все указанные хемокины оказались значимо снижены у пациентов с дебютом шизофрении по сравнению с контролем: уровень MIG был статистически значимо (p=0,0007) в 1,8 раза ниже, IP-10 – статистически значимо (p=0,0166) ниже на 3,0%, в отношении I-TAC выявлена тенденцию к снижению в 1,6 раза (p=0,0359).

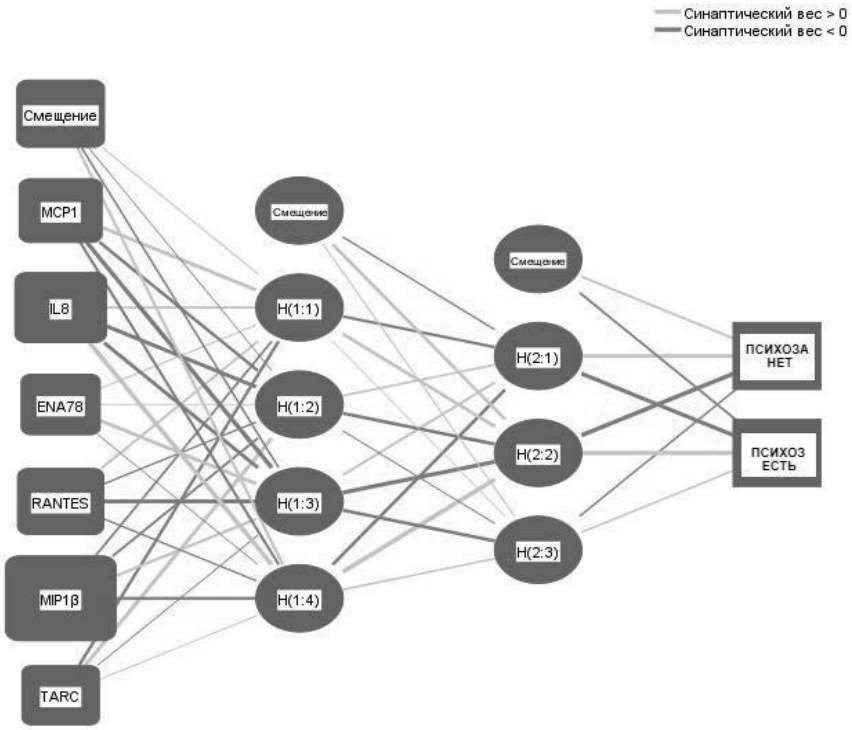
Полученные результаты могут косвенно указывать на более раннее участие или на отсутствие вовлечения клеточного звена адаптивного иммунитета, реализуемого Т-хелперами I типа, при развитии шизофренического психоза. В данный момент, возможно, превалируют звенья врожденного иммунитета. Данное предположение подтверждается повышенными уровнями хемокинов IL-8, MCP-1 и RANTES, которые в основном являются хемоаттрактантами для нейтрофилов и моноцитов, реализующих преобладание звеньев врожденного иммунитета над адаптивным в период манифестации психотических расстройств при шизофрении.

Прогностическое значение показателей хемокинов в плазме крови при манифестации шизофрении

Следующим шагом нашей работы стала оценка прогностической значимости показателей изученных хемокинов в манифестации шизофрении с использованием встроенного модуля Neural Networks программы SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14).

С целью создания модели прогноза развития шизофренического психоза у первичных пациентов была выбрана структура многослойного персептрона, состоящего из 6 входных нейронов, которыми выступили показатели 6 статистически значимых хемокинов (MCP-1, IL-8, MIP-1b, ENA-78, RANTES, TARC). Учитывая количество входных нейронов, архитектура многослойного персептрона содержала 2 скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 4 и 3 соответственно, что позволяет более эффективно прогнозировать факт развития шизофренического психоза. В качестве функции активации, в том числе и в выходном слое, выступал сигмоид. Сумма квадратов рассматривалась в качестве функции ошибки. Выходной слой содержал 2 целевые (зависимые) переменные (наличие или отсутствие шизофренического психоза).

Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 1.



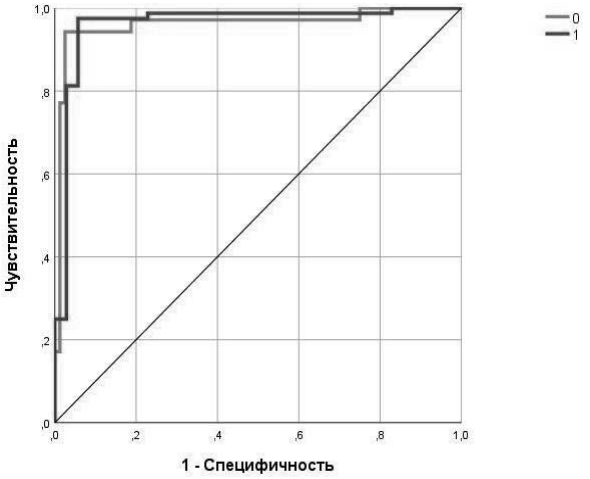
Р и с у н о к 1. **Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие шизофренического психоза у первичных пациентов**

Точность прогноза шизофренического психоза для разработанной модели составила 95,7% (чувствительность – 97,5%, специфичность – 91,4%); площадь под кривой ROC-AUC – 0,96 [95% ДИ 0,92-0,97] ($p<0,001$). Учитывая высокую точность прогноза, близкую к 100%, можно сделать вывод, что разработанная нейронная сеть не испытывает затруднений в прогнозировании шизофренического психоза.

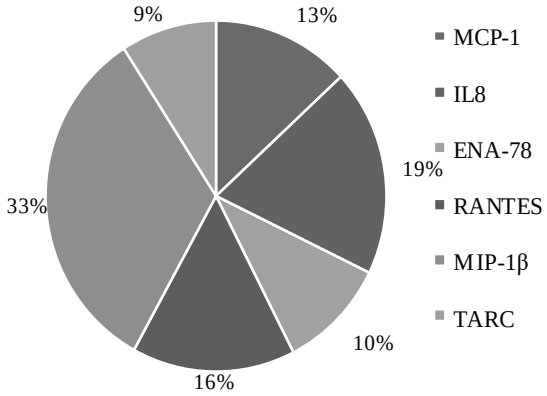
Информативность и качество построения нейросетевой модели подтверждаются данными ROC-анализа, представленными на рисунке 2.

В процессе тестирования нейронной сети частота неверных предсказаний составила 13,3% (4/30), что, по всей видимости, связано с низкой численностью тестовой выборки, использованной для тестирования модели.

В ходе проведения нейросетевого анализа выявлено, что в развитии шизофренического психоза наиболее значимыми хемокинами являются MIP-1β (33%), IL-8 (19%), RANTES (16%), MCP-1 (13%), ENA-78 (10%), TARC (9%) (рис. 3), полученные результаты согласуются с данными обзорной статьи, посвященной нарушению регуляции хемокинов при шизофрении [5].



Р и с у н о к 2**. Оценка информативности нейронной сети, позволяющей прогнозировать развитие шизофренического психоза**



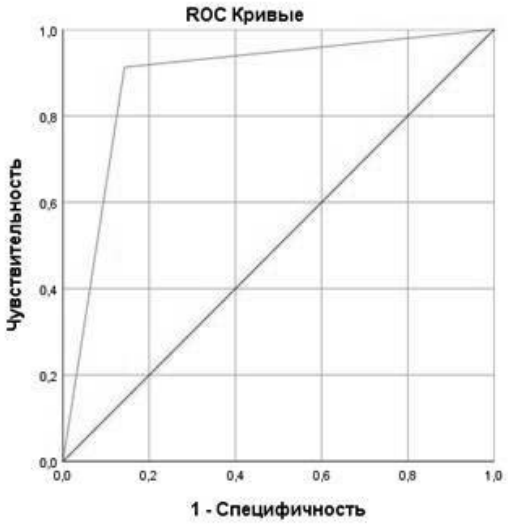
Р и с у н о к 3. **Важность хемокинов в структуре прогностической модели манифестации шизофрении**

В дальнейшем с помощью построения логистической регрессии с бинарной зависимой переменной нами был разработан способ прогнозирования развития психоза у пациентов с манифестацией шизофрении, который представлен ниже в виде следующей формулы:

$$Sch = 1 / 1+e^{0,084 \cdot MIP\text{-}1\beta + 0,022 \cdot ENA\text{-}78 + 0,022 \cdot TARC - 0,003 \cdot MCP\text{-}1 - 0,04 \cdot IL8 - 0,00001 \cdot RANTES - 0,111}$$

где Sch – коэффициент, отражающий вероятность развития шизофренического психоза; MIP-1β – макрофагальный воспалительный белок 1β (CCL4); Interleukin-8, IL-8 – хемокин, вызывающий миграцию в зону воспаления различных типов клеток; ENA-78 (CXCL 5) – пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения; TARC (CCL17) – хемокин, регулируемый тимусом и активацией; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; RANTES (CCL5) – хемокин, регулируемый активацией, экспрессией и секрецией нормальных Т-клеток.

Установлено, что при значении коэффициента, равном Sch≥0,5, риск развития шизофренического психоза статистически значимо (p<0,001) возрастает в 62 раза (OR=62,57, 95% CI 18,4-212,75). Чувствительность разработанной вычислительной прогностической модели составляет 0,913, специфичность – 0,857, точность – 0,896. Площадь под ROC-кривой равна 0,885 (95% ДИ 0,808-0,961, p<0,001). Стандартная ошибка составляет 0,076, что указывает на высокую эффективность применения нейросетевого анализа для оптимизации прогнозирования и минимизации ошибочных результатов (рис. 4).



Р и с у н о к 4. **Площадь под ROC-кривой для подтверждения вероятности правильного прогноза при наблюдении тестовой переменной**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе нашего исследования получены результаты, демонстрирующие существенные сдвиги в содержании некоторых хемокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении ещё до начала проведения антипсихотической терапии.

Обнаружено, что при дебюте шизофрении в крови пациентов отмечается статистически значимое повышение относительно значений группы контроля следующих хемокинов: IL-8 (CXCL8) – в 3,3 раза, MCP-1 (CCL2) – в 1,4 раза, RANTES (CCL5) – в 1,3 раза. Данные хемокины являются хемоаттрактантами преимущественно для нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствует о миграции этих клеток через гематоэнцефалический барьер и их участии в нейроиммуновоспалении, а также о преобладании звеньев врожденного иммунитета над адаптивным в период манифестации шизофренического психоза.

В то же время некоторые хемокины были статистически значимо снижены относительно значений группы контроля: MIG (CXCL9) – в 1,8 раза, I-TAC (CXCL11) и TARC (CCL17) – в 1,6 раза, MIP-1β (CCL4) и ENA-78 (CXCL5) – в 1,5 раза, незначительно снижен IP-10 (CXCL10). Это может косвенно указывать на более раннее вовлечение данных хемокинов в патологические процессы при шизофрении, ещё до развития шизофренического психоза, с последующим снижением их концентрации в периферической крови. Кроме того, сниженные показатели MIG, IP-10, I-TAC указывают на отсутствие вовлечения клеточного звена адаптивного иммунитета, реализуемого Т-хелперами I типа, при манифестации психотических расстройств, соответственно, на превалирование в указанный период врожденного иммунитета.

Выполненный посредствам нейронной сети анализ подтвердил ведущее значение в манифестации шизофренического психоза хемокинов MIP-1β (33%), IL-8 (19%), RANTES (16%), MCP-1 (13%), ENA-78 (10%), TARC (9%). Специальные математические расчеты доказали, что данные хемокины имеют достаточную прогностическую значимость для диагностики риска развития психозов у пациентов с первым эпизодом шизофренией, в перспективе это может иметь важное практическое применение. С помощью бинарной логистической регрессии нами была разработана формула, позволяющая прогнозировать риск развития психоза при шизофрении, на базе которой для удобства использования разработана программа для ЭВМ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках Госзадания Минздрава Росиии на осуществление научных исследований и разработок.

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 ноября 2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клюшник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). Психиатрия. 2021. Т. 19, № 1. С. 6-15. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia and clinical-psychopathological correlates (towards the construction of a clinical-biological model). Psychiatry. 2021;19(1):6-15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15 (in Russian).
2. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, Ivanova SA. Immune system abnormalities in schizophrenia: An integrative view and translational perspectives. Front Psychiatry. 2022 Apr 25;13:880568. doi: 10.3389/fpsyt.2022.880568. PMID: 35546942; PMCID: PMC9082498.
3. Ermakov EA, Melamud MM, Boiko AS, Kamaeva DA, Ivanova SA, Nevinsky GA, Buneva VN. Association of peripheral inflammatory biomarkers and growth factors levels with sex, therapy and other clinical factors in schizophrenia and patient stratification based on these data. Brain Sci. 2023 May 22;13(5):836. doi: 10.3390/brainsci13050836. PMID: 37239308; PMCID: PMC10216189.
4. Mednova IA, Boiko AS, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Ivanova SA. Cytokines as potential biomarkers of clinical characteristics of schizophrenia. Life (Basel). 2022 Nov 25;12(12):1972. doi: 10.3390/life12121972. PMID: 36556337; PMCID: PMC9784438.
5. Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, Buneva VN, Ivanova SA. Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: A systematic review. Int J Mol Sci. 2023 Jan 22;24(3):2215. doi: 10.3390/ijms24032215. PMID: 36768537; PMCID: PMC9917146.
6. Прохоров А.С., Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Хемокины в центральной нервной системе, возможная патогенетическая роль при шизофрении (обзор литературы). Психическое здоровье. 2022. Т. 17, № 11. С. 100-110. Prokhorov AS, Golygina SE, Sakharov AV. Chemokines in the central nervous system, possible pathogenetic role in schizophrenia (literature review). Mental Health. 2022;17(11):100-110 (in Russian).
7. Jaerve A, Müller HW. Chemokines in CNS injury and repair. Cell Tissue Res. 2012 Jul;349(1):229-48. doi: 10.1007/s00441-012-1427-3. Epub 2012 May 22. PMID: 22700007.

8. Van Steenwinckel J, Reaux-Le Goazigo A, Pommier B, Mauborgne A, Dansereau MA, Kitabgi P, Sarret P, Pohl M, Mélik Parsadaniantz S. CCL2 released from neuronal synaptic vesicles in the spinal cord is a major mediator of local inflammation and pain after peripheral nerve injury. J Neurosci. 2011 Apr 13;31(15):5865-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5986-10.2011. PMID: 21490228; PMCID: PMC6622829.
9. Rostène W, Guyon A, Kular L, Godefroy D, Barbieri F, Bajetto A, Banisadr G, Callewaere C, Conductier G, Rovère C, Mélik-Parsadaniantz S, Florio T. Chemokines and chemokine receptors: new actors in neuroendocrine regulations. Front Neuroendocrinol. 2011 Jan; 32(1):10-24. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.001. Epub 2010 Jul 17. PMID: 20624414.
10. Kozyrev EA, Ermakov EA, Boiko AS, Mednova IA, Kornetova EG, Bokhan NA, Ivanova SA. Building predictive models for schizophrenia diagnosis with peripheral inflammatory biomarkers. Biomedicines. 2023 Jul 14;11(7):1990. doi: 10.3390/biomedicines11071990. PMID: 37509629; PMCID: PMC10377576.
11. Сахаров А.В., Мындускин И.В., Голыгина С.Е. Прогностическое значение некоторых нейромаркеров при первом эпизоде параноидной шизофрении до назначения терапии. Российский психиатрический журнал. 2023. № 2. С. 38-45. Sakharov AV, Myndus-kin IV, Golygina SE. Prognostic value of some neuromarkers in the first episode of paranoid schizophrenia before therapy. Russian Psychiatric Journal. 2023;2:38-45 (in Russian).
12. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszłej JA, Piotrowski P, Kotowicz K, Szewczuk-Bogusławska M, Pawlak-Adamska E, Misiak B. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. Brain Behav Immun. 2018 Jul;71:28-36. doi: 10.1016/j.bbi.2018.05.002. Epub 2018 May 3. PMID: 29730395.
13. Dimitrijevic OB, Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2006 Jun;26(6):797-810. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600229. PMID: 16192992.
14. Klaus F, Mitchell K, Liou SC, Eyler LT, Nguyen TT. Chemokine MCP1 is associated with cognitive flexibility in schizophrenia: A preliminary analysis. J Psychiatr Res. 2021 Jun;138:139-145. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.007. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33852994; PMCID: PMC8192469.
15. Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, Mélik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. Prog Neurobiol. 2013 May;104:67-92. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.02.001. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23454481.
16. Estevao C, Bowers CE, Luo D, Sarker M, Hoeh AE, Frudd K, Turowski P, Greenwood J. CCL4 induces inflammatory signalling and barrier disruption in the neurovascular endothelium. Brain Behav Immun Health. 2021 Oct 22;18:100370. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100370. PMID: 34755124; PMCID: PMC8560974.
17. Guan E, Wang J, Norcross MA. Identification of human macrophage inflammatory proteins 1alpha and 1beta as a native secreted heterodimer. J Biol Chem. 2001 Apr 13;276(15):12404-9. doi: 10.1074/jbc.M006327200. Epub 2001 Jan 16. PMID: 11278300.
18. Séguin R, Biernacki K, Prat A, Wosik K, Kim HJ, Blain M, McCrea E, Bar-Or A, Antel JP. Differential effects of Th1 and Th2 lymphocyte supernatants on human microglia. Glia. 2003 Apr 1;42(1):36-45. doi: 10.1002/glia.10201. PMID: 12594735.
19. Zhang Z, Li Y, Jiang S, Shi FD, Shi K, Jin WN. Targeting CCL5 signaling attenuates neuroinflammation after seizure. CNS Neurosci Ther. 2023 Jan;29(1):317-330. doi: 10.1111/cns.14006. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36440924; PMCID: PMC9804050.
20. Di Prisco S, Summa M, Chellakudam V, Rossi PI, Pittaluga A. RANTES-mediated control of excitatory amino acid release in mouse spinal cord. J Neurochem. 2012 May;121(3):428-37. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07720.x. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22385043.
21. Baruch K, Ron-Harel N, Gal H, Deczkowska A, Shifrut E, Ndifon W, Mirlas-Neisberg N, Cardon M, Vaknin I, Cahalon L, Berkutzki T, Mattson MP, Gomez-Pinilla F, Friedman N, Schwartz M. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Feb 5;110(6):2264-9. doi: 10.1073/pnas.1211270110. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23335631; PMCID: PMC3568380.
22. Хавинсон В.К., Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Линькова Н.С., Козина Л.С., Салль Т.С. «Белок старости» CCL11, «белок юности» GDF11 и их роль в возрастной патологии. Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 5. С. 722-731. Khavinson VK, Kuznik BI, Ryzhak GA, Lin'kova NS, Kozina LS, Sall TS. "Protein of old age" CCL11, "protein of youth" GDF11 and their role in age-related pathology. Advances in Gerontology. 2016;29(5):722-731 (in Russian).
23. Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, Brito-Melo G, Correa H, Teixeira MM, Romano-Silva MA. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Apr 1;32(3):710-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.019. Epub 2007 Nov 23. PMID: 18096286.
24. Al-Hakeim HK, Almulla AF, Maes M. The neuroimmune and neurotoxic fingerprint of major neurocognitive psychosis or deficit schizophrenia: a supervised machine learning study. Neurotox Res. 2020 Mar;37(3):753-771. doi: 10.1007/s12640-019-00112-z. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31916129.
25. Ivanovska M, Abdi Z, Murdjeva M, Macedo D, Maes A, Maes M. CCL-11 or Eotaxin-1: An immune marker for ageing and accelerated ageing in neuro-psychiatric disorders. Pharmaceuticals (Basel). 2020 Sep 2;13(9):230. doi: 10.3390/ph13090230. PMID: 32887304; PMCID: PMC7558796.
26. Malmqvist A, Schwieler L, Orhan F, Fatouros-Bergman H, Bauer M, Flyckt L, Cervenka S, Engberg G, Piehl F; Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) consortium; Erhardt S. Increased peripheral levels of TARC/CCL17 in first episode psychosis patients. Schizophr Res. 2019 Aug;210:221-227. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.033. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612841.

27. Deng S, Jin P, Sherchan P, Liu S, Cui Y, Huang L, Zhang JH, Gong Y, Tang J. Recombinant CCL17-dependent CCR4 activation alleviates neuroinflammation and neuronal apoptosis through the PI3K/AKT/Foxo1 signaling pathway after ICH in mice. J Neuroinflammation. 2021 Mar 1;18(1):62. doi: 10.1186/s12974-021-02112-3. PMID: 33648537; PMCID: PMC7923481.
28. Zhang A, Liu Y, Xu H, Zhang Z, Wang X, Yuan L, Lenahan C, Zhang C, Jiang J, Fang C, Fang Y, Zhang J, Chen S. CCL17 exerts neuroprotection through activation of CCR4/mTORC2 axis in microglia after subarachnoid haemorrhage in rats. Stroke Vasc Neurol. 2022 Jul 26;8(1):4–16. doi: 10.1136/svn-2022-001659. Epub ahead of print. PMID: 35882433; PMCID: PMC9985806.
29. Hong S, Lee EE, Martin AS, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, Reuter C, Irwin MR, Eyler LT, Jeste DV. Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates. Schizophr Res. 2017 Mar;181:63-69. doi: 10.1016/j.schres.2016.09.019. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27650194; PMCID: PMC5357211.
30. Rothhammer V, Quintana FJ. Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. Semin Immunopathol. 2015 Nov;37(6):625-38. doi: 10.1007/s00281-015-0515-3. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26223505; PMCID: PMC4618768.
31. Akkouh IA, Ueland T, Hansson L, Inderhaug E, Hughes T, Steen NE, Aukrust P, Andreassen OA, Szabo A, Djurovic S. Decreased IL-1β-induced CCL20 response in human iPSC-astrocytes in schizophrenia: Potential attenuating effects on recruitment of regulatory T cells. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:634-644. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.008. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109548.
32. Klaus F, Guetter K, Schlegel R, Spiller TR, Seifritz E, Cathomas F, Kaiser S. Common and disorder-specific upregulation of the inflammatory markers TRAIL and CCL20 in depression and schizophrenia. Sci Rep. 2021 Sep 28;11(1):19204. doi: 10.1038/s41598-021-98769-0. PMID: 34584171; PMCID: PMC8479067.
33. Duan F, Zhao S, Xia C, Ren Z, Yuan N, Xie L, Wang L, Xiong Y, Yu P, Chen Y, Tian J, Dai J, Lu J, Xia Y, Liu X, Chen C, Liu C. Changes of immune-related factors in the blood of schizophrenia and bipolar disorder patients receiving monotherapy. Transl Psychiatry. 2022 May 26;12(1):212. doi: 10.1038/s41398-022-01968-0. PMID: 35618730; PMCID: PMC9135722.
34. Wu F, Zhao Y, Jiao T, Shi D, Zhu X, Zhang M, Shi M, Zhou H. CXCR2 is essential for cerebral endothelial activation and leukocyte recruitment during neuroinflammation. J Neuroinflammation. 2015 May 21;12:98. doi: 10.1186/s12974-015-0316-6. PMID: 25990934; PMCID: PMC4438521.
35. Perez-Nievas BG, Johnson L, Beltran-Lobo P, Hughes MM, Gammallieri L, Tarsitano F, Myszczynska MA, Vazquez-Villasenor I, Jimenez-Sanchez M, Troakes C, Wharton SB, Ferraiuolo L, Noble W. Astrocytic C-X-C motif chemokine ligand-1 mediates β-amyloid-induced synaptotoxicity. J Neuroinflammation. 2021 Dec 28;18(1):306. doi: 10.1186/s12974-021-02371-0. PMID: 34963475; PMCID: PMC8715604.
36. Mäntylä T, Mantere O, Raij TT, Kieseppä T, Laitinen H, Leiviskä J, Torniainen M, Tuominen L, Vaarala O, Suvisaari J. Altered activation of innate immunity associates with white matter volume and diffusion in first-episode psychosis. PLoS One. 2015 May 13;10(5):e0125112. doi: 10.1371/journal.pone.0125112. PMID: 25970596; PMCID: PMC4430522.
37. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Valdez C, Paredes RM, Braida N, Velligan D, Walss-Bass C. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. Schizophr Res. 2013 Dec;151(1-3):29-35. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.019. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24210870.
38. Li Z, Wang Z, Zhang C, Chen J, Su Y, Huang J, Yi Z, Yuan C, Hong W, Wang Y, Wu Z, Hu Y, Cao L, Peng D, Guan Y, Zou Y, Yu S, Cui D, Fang Y. Reduced ENA78 levels as novel biomarker for major depressive disorder and venlafaxine efficiency: Result from a prospective longitudinal study. Psychoneuroendocrinology. 2017 Jul;81:113-121. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.015. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28441588.
39. Xu L, Qi X, Zhu C, Wan L. Activation of IL-8 and its participation in cancer in schizophrenia patients: new evidence for the autoimmune hypothesis of schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Dec 13;14:3393-3403. doi: 10.2147/NDT.S188210. PMID: 30587991; PMCID: PMC6298395.
40. Robinson KF, Narasipura SD, Wallace J, Ritz EM, Al-Harthi L. Negative regulation of IL-8 in human astrocytes depends on β-catenin while positive regulation is mediated by TCFs/LEF/ATF2 interaction. Cytokine. 2020 Dec;136:155252. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155252. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818703; PMCID: PMC7554258.
41. Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. 21, № 1. С. 20-24. Govorin NV, Ozornina NV, Ozornin AS. Changes in the level of some serum cytokines in patients with the first psychotic episode of schizophrenia during psychopharmacotherapy. Social and Clinical Psychiatry. 2011;21(1):20-24 (in Russian).
42. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH, Dalm VA, de Haan L, van Beveren NJM. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. Brain Behav Immun. 2020 Aug;88:547-558. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.039. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330592.
43. Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, Kemona H. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. Adv Clin Exp Med. 2018 Jun;27(6):849-856. doi: 10.17219/acem/68846. PMID: 29893515.

Поступила в редакцию 31.05.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Прохоров Анатолий Сергеевич, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-психиатр ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» (Чита). Author ID РИНЦ 1185258. ResearcherID HHZ-4746-2022. sa2719017@yandex.ru

Голыгина Светлана Евгеньевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Author ID РИНЦ 847556. Author ID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022. svetagolygina@yandex.ru

Сахаров Анатолий Васильевич, д.м.н., доцент, заслуженный врач Забайкальского края, руководитель отдела клинической наркологии Национального научного центра наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе (Москва). Author ID РИНЦ 556868. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.

✉ Сахаров Анатолий Васильевич, sakharov-chita@yandex.ru

UDC 616.895.87|465ˣ18/ˣ35|:612.017.1:616-036.1

For citation: Prokhorov A.S., Golygina S.E., Sakharov A.V. Prognostic value of chemokines in the first episode of paranoid schizophrenia before the start of antipsychotic therapy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 5-16. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-5-16

Prognostic value of chemokines in the first episode of paranoid schizophrenia before the start of antipsychotic therapy

Prokhorov A.S.[1, 2], Golygina S.E.[1], Sakharov A.V.[3]

[1] *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*

[2] *State-Funded Healthcare Institution "Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky" Okruzhnoy Passage 3, 672000, Chita, Russian Federation*

[3] *National Scientific Center for Narcology – Branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation Malyy Mogiltsevsky Lane 3, 119002, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Chemokines are active participants in neuroinflammation, perform neuromodulatory functions, and their involvement in the mechanisms of schizophrenia development cannot be ruled out. At the same time, the construction of prognostic models based on neural networks using chemokine indices can be promising for early diagnosis of this disorder. **Objective**: to study the indices of some chemokines in the blood plasma of patients with the first episode of paranoid schizophrenia before the start of antipsychotic therapy, followed by determination of their prognostic value in the manifestation of this disorder through the construction of mathematical models. **Materials and Methods**. A total of 80 patients (49 men and 31 women) aged 18-35 years with a diagnosis of *"*Paranoid schizophrenia, observation period less than a year*"* (F20.09) were examined at the Kandinsky Regional Clinical Psychiatric Hospital. The content of 13 chemokines (MCP-1, MIP-1α, MIP-1 β, RANTES, Eotaxini-1, TARC, MIP-3α, GRO-α, ENA-78, IL-8, IP-10, MIG, I-TAC) in the blood serum of this group of patients before treatment was determined. **Results**. At the debut of schizophrenia, the content of IL-8 (CXCL8) in the blood of patients increased by 3.3 times, MCP-1 (CCL2) by 1.4 times, RANTES (CCL5) by 1.3 times, with a decrease in MIG (CXCL9) by 1.8 times, I-TAC (CXCL11) and TARC (CCL17) by 1.6 times, MIP-1β (CCL4) and ENA-78 (CXCL5) by 1.5 times. The analysis performed using a neural network established the prognostic value of the chemokines MIP-1 β, IL-8, RANTES, MCP-1, TARC in assessing the risk of developing psychosis in patients with schizophrenia. **Conclusion**. Significant shifts in the content of some chemokines in the blood serum of patients with the first episode of schizophrenia were established even before the start of antipsychotic therapy, which indicate the development of neuroimmunoinflammation with a predominance of innate immunity over adaptive immunity during the manifestation of schizophrenic psychosis. Special mathematical calculations confirmed the prognostic significance of a number of chemokines for diagnosing the risk of developing psychosis in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, first episode, chemokines, neuroimmunoinflammation, prognostic model, neural network.

Received May 31, 2024 Accepted December 02, 2024

Prokhorov Anatoly S., assistant professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation; psychiatrist of State-Funded Healthcare Institution “Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky”, Chita, Russian Federation. Author ID RSCI 1185258. ResearcherID HHZ-4746-2022. sa2719017@yandex.ru

Golygina Svetlana E., Cand. Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Psychiatry, Narcology 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. Author ID RSCI 847556. Author ID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022. svetagolygina@yandex.ru

Sakharov Anatoly V., D. Sc. (Medicine), associate professor, Honored Doctor of the Transbaikal Territory, head of the Department of Clinical Narcology, National Scientific Center for Narcology – Branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the Far Eastern Federal District, Moscow, Russian Federation. Author ID RSCI 556868. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.

✉ Sakharov Anatoly V., sakharov-chita@yandex.ru

УДК 616.896-053.2|465ˣ4/ˣ12|:611.018.53:577.213

Для цитирования: Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Костюк С.В., Балакирева Е.Е., Шушпанова О.В., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С., Коваль-Зайцев А.А., Иванов М.В. Вариации содержания сателлита III (1q12) и рибосомного повтора в ДНК лейкоцитов крови детей с расстройствами аутистического спектра в процессе терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 17-26. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-17-26

Вариации содержания сателлита III (1q12) и рибосомного повтора в ДНК лейкоцитов крови детей с расстройствами аутистического спектра в процессе терапии

Ершова Е.С.[1], Чудакова Ю.М.[1], Вейко Н.Н.[1], Мартынов А.В.[1], Костюк С.Э.[1], Костюк С.В.[1], Балакирева Е.Е.[2], Шушпанова О.В.[2], Никитина С.Г.[2], Блинова Т.Е.[2], Шалина Н.С.[2], Коваль-Зайцев А.А.[2], Иванов М.В.[2]

[1] *ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Россия, Москва, 115478, Москворечье ул., 1*

[2] *ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34*

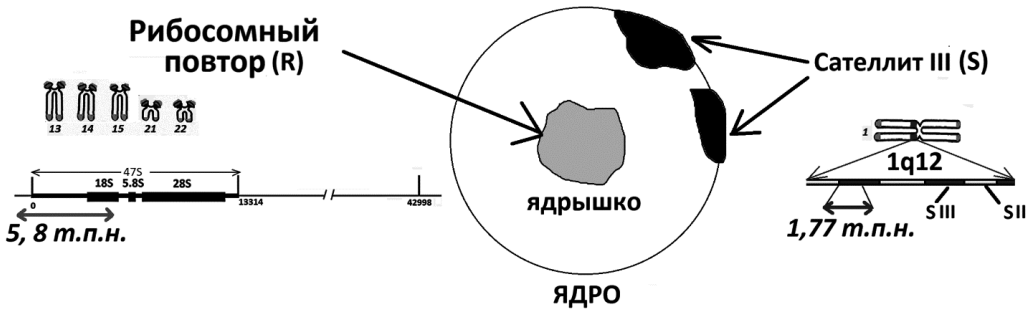
РЕЗЮМЕ

Актуальность. Известно, что обострение хронических психических заболеваний сопровождается высоким уровнем психоэмоционального стресса, а также связано с активацией неспецифического воспаления и усилением окислительного стресса. Дети с РАС более подвержены неблагоприятному влиянию стресса, чем нормотипичные дети, в связи с высоким уровнем коморбидности РАС с другими расстройствами. В более ранних работах описана взаимосвязь между окислительным стрессом и повторяющимися последовательностями ДНК (повторы), составляющими большую часть генома человека. Содержание сателлита III (1q12) в геномах детей с РАС и влияние терапии на этот показатель не определяли. В данном исследовании впервые установлено количество рибосомного повтора и сателлита III (1q12) в ДНК лейкоцитов крови детей с РАС, которые обращались в отдел детской психиатрии в связи с ухудшением психического состояния (нарастание сопутствующих расстройств поведения и/или настроения), и проанализировано влияние терапии на содержание этих повторов. **Цель**: анализ содержания повторов генома (рибосомного, сателлита III – 1q12) в образцах ДНК лейкоцитов крови детей с РАС и сопутствующими расстройствами в стадии обострения с целью анализа влияния терапии на содержание этих повторов. **Пациенты и методы**. В основную группу исследования вошло 35 детей от 4 до 12 лет (средний возраст 7,2±2,2 года) с основным диагнозом по МКБ-10: детский аутизм (F84.0), атипичный аутизм (F84.1) и с сопутствующим диагнозом: другие тревожные расстройства (F41), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), умственная отсталость со значительными нарушениями поведения (F7x.1), смешанные расстройства поведения и эмоций (F92). Группу контроля составили 91 ребенок и 100 взрослых. Отбор пациентов проводился с использованием клинико-психопатологического метода. Были взяты пробы венозной крови: проба 1 – образцы ДНК детей до начала новой терапии, пробы 2 , 3 и 4 – образцы ДНК, полученные через 2, 4 и 6 недель терапии. Выделение ДНК проводили методом экстракции органическими растворителями. Содержание трех повторов в ДНК определяли методом нерадиоактивной количественной гибридизации. Данные анализировали с использованием пакета программ StatPlus2007 Professional software, MedCalc, Excel Microsoft Office, StatGraph. **Результаты.** Образцы ДНК детей с РАС не отличались по содержанию рибосомных повторов от группы контроля детей того же возраста. Содержание сателлита III существенно варьировало у большинства пациентов в процессе терапии: возрастало в 1,1-2 раза у 18 пациентов (51%), снижалось в 1,1-4,3 раза у 12 пациентов (34%), не изменялось у 5 пациентов. Содержание сателлита возрастало в случае исходно низкого уровня повтора и снижалось в случае исходно высокого уровня. В пробе 4 распределение для значений параметра S практически не отличалось от распределения в группе контроля. **Заключение**. Вне зависимости от первоначальных значений содержание сателлита III (1q12) в крови детей с РАС и обострением сопутствующей симптоматики стабилизируется на уровне группы контроля на фоне проводимой терапии антипсихотическими препаратами. Вероятно, данные изменения связаны с улучшением психического состояния и снижением общего уровня стресса. Параметр R (рибосомный повтор) на протяжении данного исследования не изменялся.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, дети, вариации содержания, сателлит III (1q12), рибосомный повтор, ДНК лейкоцитов крови, психофармакотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что обострение хронических психических заболеваний сопровождается высоким уровнем психоэмоционального стресса, а также связано с активацией неспецифического воспаления и усилением окислительного стресса [1]. Дети с РАС чаще, чем нормотипичные дети, подвержены неблагоприятному воздействию стресса в связи с высоким уровнем коморбидности РАС с другими расстройствами, в частности с тревожными расстройствами, ОКР, эмоциональными нарушениями. Кроме того, трудности социализации, замкнутость, стеснительность, сенсорные особенности, отсутствие благополучной среды для развития также в значительной степени усиливают дистресс. Высокая степень тревожности у детей с РАС связана с повышенным уровнем гормонов стресса, что было показано в недавнем исследовании [2]. В более ранних работах была описана взаимосвязь между окислительным стрессом и повторяющимися последовательностями ДНК (повторы), которые составляют большую часть генома человека [3]. Многие повторы организованы по типу «голова-хвост» и относятся к типу тандемных повторов [4]. При исследовании геномов пациентов с шизофренией ранее нами обнаружены значительные изменения в содержании двух тандемных повторов у пациентов выборки по сравнению со здоровым контролем – рибосомного повтора и сателлита III (1q12) [5] (рис. 1).



Р и с у н о к 1. **Схема анализируемых тандемных повторов генома человека**

Показаны используемые для гибридизации ДНК-зонды.

Рибосомный повтор локализован в р-районах 5 пар акроцентрических хромосом и кодирует РНК рибосом [6]. Сателлит III (1q12) входит в состав прицентромерного гетерохроматина первой хромосомы. В условиях стресса и при старении этот повтор транскрибируется [7]. Транскрипция сателлита может приводить к амплификации повтора. В процессе задействована обратная транскриптаза [8]. Кровь пациентов с шизофренией содержит повышенные количества рибосомного повтора и низкие количества сателлита III (1q12) [5]. Содержание сателлита III (1q12) коррелирует с тяжестью психического состояния пациентов [9]. Было показано, что содержание рибосомного повтора в геномах детей с шизофренией статистически значимо повышено по сравнению с геномами детей с РАС и здоровых детей, что потенциально может быть использовано в дифференциальной диагностике этих заболеваний [10]. Однако содержание сателлита III (1q12) в геномах детей с РАС и влияние терапии на этот показатель не определяли. В настоящем исследовании нами впервые установлено количество рибосомного повтора и сателлита III (1q12) в лейкоцитах крови детей с РАС, которые были госпитализированы в связи с ухудшением психического состояния, и проанализировано влияние терапии на содержание этих повторов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ содержания повторов генома (рибосомного, сателлита III – 1q12) в образцах ДНК лейкоцитов крови детей с РАС и сопутствующими расстройствами в стадии обострения с целью анализа влияния терапии на содержание этих повторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отдела детской психиатрии (ФГБНУ «Научный центр психического здоровья») и лаборатории молекулярной биологии (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

Основная выборка исследования (основная группа) включала 35 детей в возрасте от 4 до 12 лет (средний возраст 7,2±2,2 года), обратившихся в отдел детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ в связи с обострением психического состояния. Для отбора и включения пациентов в исследование использовали клинико-психопатологический метод, который предполагает психопатологическую оценку поведения пациента в различных ситуаци-

ях, анализ эмоциональных и когнитивных реакций и особенностей социального поведения. Состояние пациентов количественно оценивалось по следующим шкалам: тяжесть заболевания – по шкале оценки тяжести (CGI-ADHD-Severity), выраженность клинических проявлений аутистических расстройств – по шкале оценки детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale – CARS [11]), выраженность когнитивных нарушений – по шкале оценки развития, психолого-педагогический профиль (PEP-3) [10].

Состояние пациентов оценивалось при поступлении, через 2, 4 и 6 недель терапии. Также были взяты пробы венозной крови: проба 1 (n=35) – образцы ДНК детей до начала новой терапии, пробы 2 (n=32), 3 (n=28) и 4 (n=26) – соответственно образцы ДНК, полученные через 2, 4 и 6 недель терапии. Часть детей (n=9) выбыла из эксперимента в силу различных причин.

Критерии включения: пациенты с верифицированными диагнозами по МКБ-10: основной диагноз – детский аутизм (F84.0), атипичный аутизм (F84.1), сопутствующий диагноз – другие тревожные расстройства (F41), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), умственная отсталость со значительными нарушениями поведения (F7x.1), смешанные расстройства поведения и эмоций (F92), наличие подписанной формы информированного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты с синдромальными формами атипичного аутизма (врожденные дефекты обмена веществ, хромосомные аномалии), прогрессирующие дегенеративные заболевания, органические заболевания ЦНС, эпилепсия, наличие клинических признаков обострения аллергических, воспалительных и аутоиммунных заболеваний, проведение вакцинопрофилактики в течение предшествующих обследованию 2 месяцев, медикаментозная или иная интоксикация, гиперчувствительность к любому из компонентов применяемых в исследовании препаратов, участие в других клинических исследованиях в течение 4 недель перед включением в данное исследование.

Терапия

Все пациенты получали терапию нейролептическими препаратами с целью снятия избыточной раздражительности, психомоторного возбуждения, а также в качестве тимостабилизирующих средств. Были использованы следующие препараты в таблетированной или жидкой форме в качестве монотерапии или аугментации: рисперидон до 2 мг/сут, арипипразол до 15 мг/сут, палиперидон до 9 мг/сут, перфеназин до 30 мг/сут, хлорпромазин до 100 мг/сут, перициазин до 15 мг/сут, хлорпротиксен до 75 мг/сут, алимемазин до 20 мг/сут. Было получено информированное согласие на применение лекарств off-label от законных представителей пациентов, а также получено разрешение врачебной комиссии ФГБНУ НЦПЗ. В процессе лечения проводилась коррекция доз препаратов для достижения оптимального лечебного эффекта, которая окончательно завершалась к выписке из стационара, при этом все пациенты продемонстрировали стабильную положительную динамику в виде улучшения настроения, снижения тревоги и агрессии.

Группы контроля

В исследовании использовались образцы ДНК жителей Москвы и Московской области (n=191) в возрасте от 5 до 30 лет. Эти образцы были выделены из лейкоцитов крови ранее и хранились при -80°C в коллекции образцов ДНК лаборатории Молекулярной биологии Медико-генетического центра. 91 образец ДНК был выделен из крови детей в возрасте от 3 до 12 лет. 100 образцов ДНК выделены из крови здоровых людей в возрасте от 20 до 30 лет. У участников исследования отсутствовали явные психические или генетические нарушения и не было родственников с генетической патологией.

Лабораторные исследования

Количественный анализ тандемных повторов генома представляет значительные трудности. Метод ПЦР мало применим для этой цели [16]. Биоинформатический подход, основанный на анализе данных секвенирования генома, дает плохо воспроизводимые для одних и тех же образцов ДНК результаты. Авторы связывают этот факт с техническими особенностями метода приготовления библиотек для секвенирования, который включает использование ПЦР [17]. Кроме того, тандемные повторы незначительно представлены в базах данных, поэтому до сих пор составляют «серые зоны» генома [3, 4]. В МГНЦ для количественного анализа тандемных повторов разработан метод нерадиоактивной количественной гибридизации (NQH [14]). Метод положительно зарекомендовал себя при анализе рибосомного и сателлитного повторов [5, 9, 13, 14, 16]. Новый метод секвенирования, который не предполагает создание библиотек (оксфордская нанопора), полностью подтвердил данные для рибосомного повтора, полученные ранее с использованием метода NQH [18]. Метод NQH был применен в данном исследовании для количественного анализа двух повторов. Выделение ДНК из лизированной лейкоцитарной массы после обработки РНКазой А и протеиназой К (метод экстракции органическими растворителями), измерение концентрации ДНК в растворе (флуоресцентная микроскопия, краситель PicoGreen) и анализ содержания повторов в ДНК методом NQH подробно

описаны в наших предыдущих публикациях [13, 14] и проводились без изменений. Для анализа рибосомного повтора применяли ДНК-зонд, который содержал EcoRI фрагмент транскрибируемой области повтора (5836 п.н., позиции от -515 до 5321 п.н.; GenBank № U13369), клонированный в плазмиду pBR322 (рис. 1). Зонд на сателлит III – клонированный в плазмиду EcoRI фрагмент области 1q12 длиной 1,77 т.п.н. – известен как pUC1.77 [15]. ДНК-зонды метили никтрансляцией с использованием biotin-11-dUTP.

Статистические методы

В рамках одного NQH-опыта на фильтр наносили по 3 параллельных пробы каждого образца ДНК. Опыт повторяли 2 раза. Для определения содержания повторов по результатам гибридизации использовали программу Image 6.0 (Медикогенетический центр). Для анализа результатов применяли методы непараметрической статистики Манна-Уитни (сравнение выборок по содержанию повторов, вероятность p) и Колмогорова-Смирнова (сравнение распределений образцов ДНК по содержанию повторов, параметры D и α). Для анализа корреляций между величинами применяли статистику Спирмена. Данные анализировали с использованием пакета StatPlus2007 Professional software (http://www. analystsoft.com/).

Этический аспект

От участников старше 16 лет получено информированное согласие. Родители участников в возрасте от 5 до 16 лет подписывали информированное согласие на обследование, лечение, отбор венозной крови (6 мл) и проведение научно-исследовательских экспериментов с биоматериалом, взятым у ребенка (анализ ДНК).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала терапии в клинической картине заболевания, помимо аутистического симптомокомплекса, отмечались психомоторное возбуждение, импульсивность, негативизм, эпизоды агрессивного поведения, аффективная патология от непродуктивных гипоманий до депрессивных расстройств с незавершенной депрессивной триадой, раздражительностью и тревогой, нарушения ночного сна с частыми пробуждениями, когнитивный дефицит различной степени выраженности, сопровождаемый нарушением речевой функции. По данным анамнеза изменения в психическом состоянии происходили спонтанно или под влиянием внешней провокации (переезд, посещение новой группы или класса).

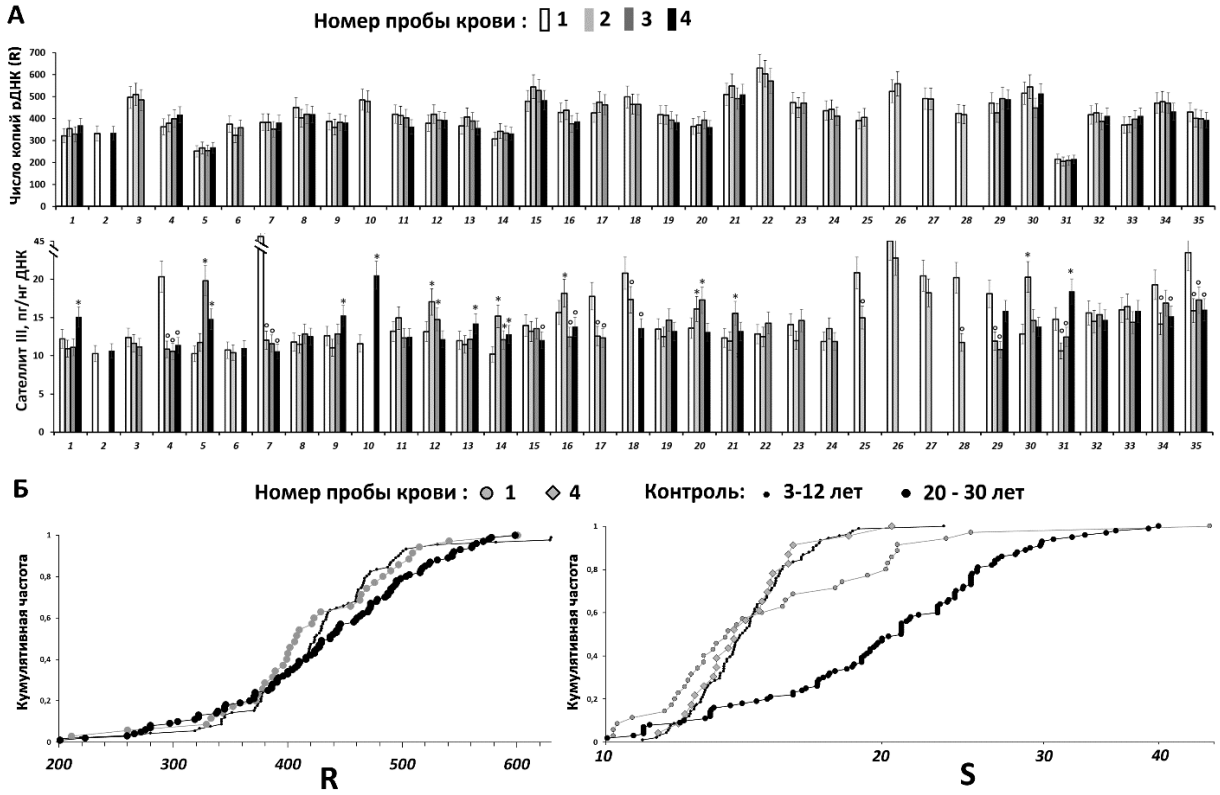
По результатам комплексного динамического психологического обследования с использованием стандартизированных методик по шкалам РЕР выявлено отставание по количественным показателям РЕР в сферах подражания и коммуникации в сочетании с выраженной диссоциацией указанных сфер. Исследование тонкой моторики, зрительно-двигательной координации и вербальной сферы показало небольшое снижение относительно значений нормы. Крупная моторика и восприятие отставали от нормы незначительно. Обследуемые демонстрировали низкую толерантность к нагрузкам, быструю истощаемость психической деятельности (внимания), непоследовательность в выполняемых действиях и, следовательно, низкую продуктивность работы. Наблюдалась небольшая тенденция в зоне ближайшего развития зрительно-двигательной координации. По шкале CARS существенного изменения общего балла не обнаружено. По шкале CGI-S тяжесть психического состояния на фоне проводимой терапии снизилась у всех пациентов основной группы за счет стабилизации настроения, снижения уровня психомоторного возбуждения и купирования агрессии и раздражительности.

На рисунке 2А приводятся данные о содержании рибосомного повтора (параметр R) и сателлита III (1q12) (параметр S) в образцах ДНК, выделенной из лейкоцитов крови детей с РАС. Первоначальная выборка включала 35 детей, госпитализированных в НЦПЗ в связи с обострением психического состояния. Пробы 1 (n=35) – образцы ДНК детей до начала новой терапии, пробы 2 (n=32), 3 (n=28) и 4 (n=26) – соответственно образцы ДНК, полученные через 2, 4 и 6 недель терапии. Часть детей выбыла из эксперимента в силу различных причин.

Содержание рибосомного повтора в ДНК детей варьирует от 211 до 601 копии на диплоидный геном (среднее 419±78, медиана 408 копий, коэффициент вариации 0,19). Пробы 2, 3 и 4 содержали такое же количество повтора, что и проба 1 (рис. 2). Варьирование параметра R в каждой точке не превышало стандартную ошибку опыта (рис. 3А). Таким образом, мы еще раз подтвердили стабильность содержания рибосомного повтора в геноме и независимость этого генетического параметра от терапии антипсихотиками и хронического стресса.

Распределение параметра R в группе обследуемых не отличалось от распределения в группе контроля детей того же возраста (рис. 2Б), что полностью воспроизводит ранее полученный результат [10]. Геномы детей с РАС содержат аналогичное количество копий рДНК, что и геномы здоровых детей.

Содержание сателлита III в ДНК детей с РАС до начала терапии (точка 1) варьирует от 10,2 до 45,5 пг/нг ДНК (среднее 14,4±2,0, медиана 13,6 пг/нг ДНК, коэффициент вариации 0,41). В контрольной выборке детей параметр S варьирует от 11 до 23,3 пг/нг ДНК (среднее 16,9±6,5, медиана 14,1 пг/нг ДНК, коэффициент вариации 0,14).



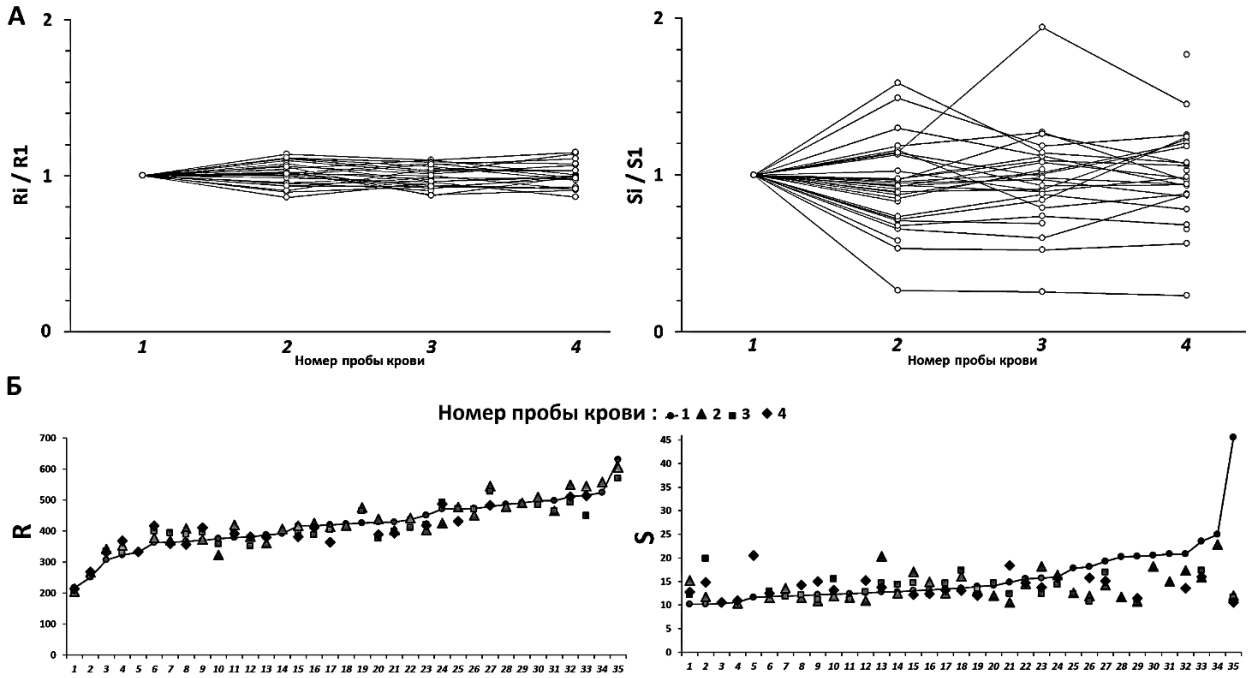
Р и с у н о к 2. **Содержание рибосомного и сателлитного повторов в ДНК лейкоцитов крови детей с РАС**

А. Экспериментальные данные, отражающие содержание рДНК (верхний график) и сателлита III (нижний график) в образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов крови детей. Для каждого пациента проводили от 2 до 4 заборов крови в течение нескольких недель (номера проб от 1 до 4). Ось X: указан порядковый номер обследованного. Приводятся средние значения и стандартное отклонение. Значки (*) и (°) отражают статистически значимые различия (соответственно увеличение или снижение, $p<0,05$) в содержании повтора в пробах пациента 2, 3 и 4 по сравнению с пробой 1 (до начала терапии).

Б. Сравнение распределений содержания рДНК (слева) и сателлита III (справа) в образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов крови пациентов и здоровых детей группы контроля. Приводится также распределение параметров R и S в более старшей возрастной группе (20-30 лет, n=100). Ось X: количество копий рибосомной ДНК на диплоидный геном (слева), содержание сателлита III в ДНК пг/нг (справа). Ось Y: кумулятивная частота.

Выборка здоровых детей (группа контроля) статистически значимо отличается от выборки здоровых взрослых меньшими значениями параметра S (рис. 2Б), что подтверждает ранее опубликованные данные [14]. Выборки детей с РАС до терапии и здоровых детей не различаются по значениям параметра S ($p>0,5$), однако различаются (рис. 2Б) по характеру распределений ($D=0,28$, $\alpha=0,03$). Распределения пересекаются в точке 15 пг/нг ДНК. 40% образцов ДНК детей с РАС (точки 1) содержат повышенное количество сателлита III. Вместе с тем 60% образцов, напротив, содержат меньшее количество сателлита III по сравнению с группой контроля. Коэффициент вариации параметра S в основной группе обследуемых был в 3 раза выше, чем в выборке здоровых детей. Более высокое содержание сателлита III в ДНК ассоциировано с накоплением в клеточной популяции клеток с большими блоками сателлита III. Эти клетки не отвечают на различные стимулы, не способны к развитию адаптивного ответа на стресс и демонстрируют низкую устойчивость к окислительному стрессу [19]. Количество таких клеток существенно возрастает при старении культивируемых клеток, в лейкоцитах крови пожилых людей и в условиях окислительного стресса [14, 19]. В то время как накопление таких клеток в лейкоцитах детей с РАС свидетельствует о снижении эффективности их элиминации из кровотока путем апоптоза и/или об усилении процессов, приводящих к накоплению сателлита III в клетках [20].

В отличие от параметра R, параметр S существенно варьировал у большинства пациентов в процессе терапии. Содержание сателлита III в ДНК возрастало в ходе терапии в 1,1-2 раза у 18 пациентов (51%), снижалось в 1,1-4,3 раза у 12 пациентов (34%) и оставалось неизменным у 5 пациентов (рис. 2А и рис. 3А).



Р и с у н о к 3. **Анализ изменений в содержании двух повторов в образцах ДНК, выделенной из лейкоцитов крови детей с РАС**

А. Изменения параметров R и S относительно первоначальных значений до терапии (точка 1).

Б. Иллюстрация изменений в параметрах R и S в зависимости от значений в точке 1. Значения, определенные в пробе 1, ранжированы.

Показано, что изменения параметра S отрицательно коррелируют со значениями в точке 1 (до начала терапии). Содержание сателлита возрастает в случае исходно низкого уровня повтора и снижается в случае исходно высокого уровня (рис. 3Б). В точке 4 распределение для значений S практически не отличается от распределения в группе контроля (рис. 2Б). Таким образом, терапия нейролептиками оказывает модулирующее действие на содержание сателлита III в лейкоцитах крови детей с РАС. Ранее аналогичный результат был продемонстрирован на материале выборки взрослых пациентов с шизофренией, которые впервые проходили курс терапии нейролептиками [9]. Также ранее на модельной системе (культивируемые фибробласты кожи) было показано, что нейролептики снижают содержание сателлита в ДНК клеток. Снижение происходит как за счет блокирования процесса амплификации сателлита, так и за счет ускорения процесса гибели и элиминации клеток с большими блоками сателлита из популяции [20].

Значения параметра S в конце терапии (точка 4) положительно коррелируют с показателями шкал CGI-S (коэффициент Спирмена r=0,45, p=0,025) и BFCRS (r=0,52, p=0,012). Изменения параметра S в течении 2 и 4 недель отрицательно коррелируют с показателем шкалы CGI-S (r=-0,44, p=0,027). Можно предположить, что повышенные значения параметра S в точке 4 ассоциированы с более тяжелым психическим состоянием пациентов на фоне проводимой терапии.

Применение анализа содержания сателлита III (1q12) и рибосомного повтора в ДНК детей с психическими нарушениями перспективно с точки зрения постановки дифференциального диагноза (шизофрения или РАС), оценки состояния детей с РАС и оценки эффективности терапии нейролептиками или другими препаратами, что может лечь в основу будущих исследований. Ограничениями данного исследования являлись малое количество участников выборки, отсутствие оценки влияния каждого из препаратов в отдельности.

ВЫВОДЫ

Вне зависимости от первоначальных значений содержание сателлита III (1q12) в крови детей с РАС и обострением сопутствующей симптоматики стабилизируется на уровне группы контроля на фоне проводимой терапии антипсихотическими препаратами. Вероятно, данные изменения связаны с улучшением психического состояния и снижением общего уровня стресса. Параметр R (рибосомный повтор) на протяжении данного исследования не изменялся.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках госзадания на осуществление научных исследований и разработок.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА, «Правилам клинической практики в РФ», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г., и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 314 от 21.10.2016).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ghaemi Kerahrodi J, Michal M. The fear-defense system, emotions, and oxidative stress. Redox Biol. 2020 Oct;37:101588. doi: 10.1016/j.redox.2020.101588. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32739155; PMCID: PMC7767737.
2. Ogawa S, Lee YA, Yamaguchi Y, Shibata Y, Goto Y. Associations of acute and chronic stress hormones with cognitive functions in autism spectrum disorder. Neuroscience. 2017 Feb 20;343:229-239. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.003. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27956063.
3. de Koning AP, Gu W, Castoe TA, Batzer MA, Pollock DD. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. PLoS Genet. 2011 Dec;7(12):e1002384. doi: 10.1371/journal.pgen.1002384. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22144907; PMCID: PMC3228813.
4. Warburton PE, Hasson D, Guillem F, Lescale C, Jin X, Abrusan G. Analysis of the largest tandemly repeated DNA families in the human genome. BMC Genomics. 2008 Nov 7;9:533. doi: 10.1186/1471-2164-9-533. PMID: 18992157; PMCID: PMC2588610.
5. Ershova ES, Malinovskaya EM, Golimbet VE, Lezheiko TV, Zakharova NV, Shmarina GV, Veiko RV, Umriukhin PE, Kostyuk GP, Kutsev SI, Izhevskaya VL, Veiko NN, Kostyuk SV. Copy number variations of satellite III (1q12) and ribosomal repeats in health and schizophrenia. Schizophr Res. 2020 Sep;223:199-212. doi: 10.1016/j.schres.2020.07.022. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32773342.
6. Hall AN, Morton E, Queitsch C. First discovered, long out of sight, finally visible: ribosomal DNA. Trends Genet. 2022 Jun;38(6):587-597. doi: 10.1016/j.tig.2022.02.005. PMID: 35272860; PMCID: PMC10132741.
7. Enukashvily NI, Donev R, Waisertreiger IS, Podgornaya OI. Human chromosome 1 satellite 3 DNA is decondensed, demethylated and transcribed in senescent cells and in A431 epithelial carcinoma cells. Cytogenet Genome Res. 2007;118(1):42-54. doi: 10.1159/000106440. PMID: 17901699.
8. Bersani F, Lee E, Kharchenko PV, Xu AW, Liu M, Xega K, MacKenzie OC, Brannigan BW, Wittner BS, Jung H, Ramaswamy S, Park PJ, Maheswaran S, Ting DT, Haber DA. Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA-derived DNA intermediates in cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Dec 8;112(49):15148-53. doi: 10.1073/pnas.1518008112.
9. Ershova ES, Agafonova ON, Zakharova NV, Bravve LV, Jestkova EM, Golimbet VE, Lezheiko TV, Morozova AY, Martynov AV, Veiko RV, Umriukhin PE, Kostyuk GP, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Copy number variation of satellite III (1q12) in patients with schizophrenia. Front Genet. 2019 Nov 22;10:1132. doi: 10.3389/fgene.2019.01132. PMID: 31850056; PMCID: PMC6902095.
10. Способ дифференциальной диагностики детской шизофрении и детского аутизма по количеству копий генов, кодирующих рибосомную РНК, в геноме ребенка с психическими нарушениями. Патент на изобретение RU 2816043 C1, 26.03.2024. Method for differential diagnostics of childhood schizophrenia and childhood autism by the number of copies of genes encoding ribosomal RNA in the genome of a child with mental disorders. Patent for invention RU 2816043 C1, 26.03.2024 (in Russian).
11. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). J Autism Dev Disord. 1980 Mar;10(1):91-103. doi: 10.1007/BF02408436. PMID: 6927682.
12. Schopler E, Lansing M, Reichler R, Marcus L. Psychoeducational profile: TEACCH Individualized Psychoeducational Assessment for Children with Autism Spectrum Disorders. Third edition (PEP-3). Austin, TX: Pro-Ed, 2005.
13. Ershova ES, Jestkova EM, Martynov AV, Shmarina GV, Umriukhin PE, Bravve LV, Zakharova NV, Kostyuk GP, Saveliev DV, Orlova MD, Bogush M, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Accumulation of Circulating Cell-Free CpG-Enriched Ribosomal DNA Fragments on the Background of High Endonuclease Activity of Blood Plasma in Schizophrenic Patients. Int J Genomics. 2019 Aug 5;2019:8390585. doi: 10.1155/2019/8390585. PMID: 31467866; PMCID: PMC6701307.
14. Ershova ES, Malinovskaya EM, Konkova MS, Veiko RV, Umriukhin PE, Martynov AV, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Copy Number Variation of Human Satellite III (1q12) With Aging. Front Genet. 2019 Aug 7;10:704. doi: 10.3389/fgene.2019.00704. PMID: 31447880; PMCID: PMC6692473.
15. Cooke HJ, Hindley J. Cloning of human satellite III DNA: different components are on different chromosomes. Nucleic Acids Res. 1979 Jul 25;6(10):3177-97. doi: 10.1093/nar/6.10.3177. PMID: 573470; PMCID: PMC327928.
16. Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, Golimbet VE, Lezheiko TV, Kolesina NY, Porokhovnik LN, Lyapunova NA, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Abundance of ribosomal RNA gene copies in the genomes of schizophrenia patients. Schizophr Res. 2018 Jul;197:305-314. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.001. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29336872.
17. Hall AN, Turner TN, Queitsch C. Thousands of high-quality sequencing samples fail to show meaningful correlation between 5S and 45S ribosomal DNA arrays in humans. Sci Rep. 2021 Jan 11;11(1):449. doi: 10.1038/s41598-020-80049-y. PMID: 33432083; PMCID: PMC7801704.

18. Hori Y, Shimamoto A, Kobayashi T. The human ribosomal DNA array is composed of highly homogenized tandem clusters. Genome Res. 2021 Nov;31(11):1971-1982. doi: 10.1101/gr.275838.121. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34407983; PMCID: PMC8559705
19. Konkova MS, Ershova ES, Savinova EA, Malinovskaya EM, Shmarina GV, Martynov AV, Veiko RV, Zakharova NV, Umriukhin P, Kostyuk GP, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. 1Q12 loci movement in the interphase nucleus under the action of ROS is an important component of the mechanism that determines copy number variation of satellite III (1q12) in health and schizophrenia. Front Cell Dev Biol. 2020 Jun 5;8:386. doi: 10.3389/fcell.2020.00386. PMID: 32714923; PMCID: PMC7346584.
20. Ershova ES, Savinova EA, Kameneva LV, Porokhovnik LN, Veiko RV, Salimova TA, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Antipsychotics affect satellite III (1q12) copy number variations in the cultured human skin fibroblasts. Int J Mol Sci. 2023 Jul 10;24(14):11283. doi: 10.3390/ijms241411283. PMID: 37511043; PMCID: PMC10380077.

Поступила в редакцию 14.06.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Ершова Елизавета Сергеевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0003-1206-5832. SPIN-код РИНЦ 5488-0201. Author ID РИНЦ 319793.

Чудакова Юлия Михайловна, к.б.н., научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-0299-426X. SPIN-код HBYE 2264-6347. Author ID РИНЦ 987771. julia.chudakova@yandex.ru

Вейко Наталья Николаевна, д.б.н., доцент, главный научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0003-1847-0548. SPIN-код РИНЦ 8477-2627. Author ID РИНЦ 88757. ribgene@rambler.ru

Мартынов Андрей Владимирович, к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-6697-8306. SPIN-код РИНЦ 6642-6360. Author ID РИНЦ 82702. avm@med-gen.ru

Костюк Светлана Эдмундовна, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-3659-3608. lanaek28@gmail.com

Костюк Светлана Викторовна, д.б.н., доцент, заведующая лабораторией, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-6336-9900. SPIN-код РИНЦ 4022-8214. Author ID РИНЦ 600252. svet-vk@yandex.ru

Балакирева Елена Евгеньевна, к.м.н., заведующая отделом, ведущий научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-3919-7045. SPIN-код РИНЦ 7735-2143. ResearcherID C-5777-2018. Author ID РИНЦ 705839. Author ID Scopus 8292474300. balakirevalena@yandex.ru

Никитина Светлана Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-7775-1692. SPIN-код РИНЦ 2245-7703. Author ID РИНЦ 1045664. ResearcherID AAN-3145-2021. Author ID Scopus 57205876434. Nikitina.svt@mail.ru

Коваль-Зайцев Алексей Анатольевич, к.п.н., ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0001-5736-5519. SPIN-код РИНЦ 5430-4202. Author ID РИНЦ 685202. ResearcherID H-7116-2017. Author ID Scopus 51461586400. koval-zaitsev@mail.ru

Шушпанова Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447. sertraline@list.ru

Иванов Михаил Владимирович, к.п.н., ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-3853-4345. SPIN-код РИНЦ 4807-4178. Author ID РИНЦ 223697. ivanov-michael@mail.ru

Блинова Татьяна Евгеньевна, научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0001-8750-8824. Author ID РИНЦ 605832. blinova.tania2015@yandex.ru

Шалина Наталья Сергеевна, научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0002-2332-5591. SPIN-код РИНЦ 8220-0647. Author ID РИНЦ 1212236. shalinans@yandex.ru

✉ Ершова Елизавета Сергеевна, es-ershova@rambler.ru

UDC 616.896-053.2|465ˣ4/ˣ12|:611.018.53:577.213

For citation: Ershova E.S., Chudakova Yu.M., Veiko N.N., Martynov A.V., Kostyuk S.E., Kostyuk S.V., Balakireva E.E., Shushpanova O.V., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S., Koval-Zaitsev A.A., Ivanov M.V. Variations in the content of satellite III (1q12) and ribosomal repeat in the DNA of blood leukocytes of children with autism spectrum disorders during therapy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 17-26. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-17-26

Variations in the content of satellite III (1q12) and ribosomal repeat in the DNA of blood leukocytes of children with autism spectrum disorders during therapy

Ershova E.S.[1], Chudakova Yu.M.[1], Veiko N.N.[1], Martynov A.V.[1], Kostyuk S.E.[1], Kostyuk S.V.[1], Balakireva E.E.[2], Shushpanova O.V.[2], Nikitina S.G.[2], Blinova T.E.[2], Shalina N.S.[2], Koval-Zaitsev A.A.[2], Ivanov M.V.[2]

[1] *Federal State Budgetary Scientific Institution "Medical and Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov" Moskvorechye Street 1, 115478, Moscow, Russian Federation*

[2] *Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Russian Academy of Sciences Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. It is known that exacerbation of chronic mental diseases is accompanied by a high level of psychoemotional stress, and is also associated with activation of nonspecific inflammation and increased oxidative stress. Children with ASD are more susceptible to the adverse effects of stress than average children due to the high level of comorbidity of ASD with other disorders. Earlier studies described the relationship between oxidative stress and repetitive DNA sequences (repeats) that make up a major part of the human genome. The content of satellite III (1q12) in the genomes of children with ASD and the effect of therapy on this parameter have not been determined. In this study, the amount of ribosomal repeat and satellite III (1q12) in the DNA of blood leukocytes of children with ASD who sought help at the Department of Child Psychiatry due to worsening their mental state (increasing concomitant behavioral and/or mood disorders) was established for the first time. The effect of the therapy on the content of these repeats was analyzed. **Objective**: to analyze the content of genomic repeats (ribosomal, satellite III – 1q12) in DNA samples of blood leukocytes of children with ASD and concomitant disorders in the acute stage in order to analyze the effect of the therapy on the content of these repeats. **Patients and Methods**. The main study group included 35 children aged 4 to 12 years (mean age 7.2±2.2 years) with the main diagnosis according to ICD-10: childhood autism (F84.0), atypical autism (F84.1) and with a concomitant diagnosis of other anxiety disorders (F41), reaction to severe stress, and adjustment disorders (F43), unspecified mental retardation with significant impairment of behaviour requiring attention or treatment (F7x.1), mixed disorders of conduct and emotions (F92). The control group consisted of 91 children and 100 adults. Patients were selected using the clinical and psychopathological method. Venous blood samples were taken: sample 1 – DNA samples of children before the start of new therapy, samples 2, 3 and 4 – DNA samples obtained by week 2, 4 and 6 of the therapy. DNA was isolated by extraction with organic solvents. The content of three repeats in DNA was determined by non-radioactive quantitative hybridization. The data were analyzed using the StatPlus2007 Professional software, MedCalc, Excel Microsoft Office, StatGraph. **Results**. DNA samples of children with ASD did not differ in the content of ribosomal repeats from the control group of children of the same age. The content of satellite III varied significantly in most patients during therapy: it increased by 1.1-2 times in 18 patients (51%), decreased by 1.1-4.3 times in 12 patients (34%), and did not change in 5 patients. The content of the satellite increased in case of an initially low repeat level and decreased in case of an initially high level. In sample 4, the distribution for S values was virtually identical to the control distribution. **Conclusion**. Irrespective from the initial values, under antipsychotic therapy, the content of satellite III (1q12) in the blood of children with ASD and exacerbation of concomitant symptoms stabilize at the level of the control group. These changes are likely associated with an improvement in mental state and a decrease in the overall stress level. The R parameter (ribosomal repeat) did not change throughout this study.

Keywords: autism spectrum disorders, children, content variations, satellite III (1q12), ribosomal repeat, blood leukocyte DNA, psychopharmacotherapy.

Received June 14, 2024 Accepted December 02, 2024

Ershova Elizaveta S., Cand. Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Medical and Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1206-5832. SPIN-code RSCI 5488-0201. Author ID RSCI 319793.

Chudakova Yulia M., Cand. Sc. (Biology), researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Medical and Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0299-426X. SPIN-code RSCI 2264-6347. Author ID RSCI 987771. julia.chudakova@yandex.ru

Veiko Natalia N., D. Sc. (Biology), associate professor, chief researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Medical and Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1847-0548. SPIN-code RSCI 8477-2627. Author ID RSCI 88757. ribgene@rambler.ru

Martynov Andrey V., Cand. Sc. (Biology), senior research fellow, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Medical and Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6697-8306. SPIN-code RSCI 6642-6360. Author ID RSCI 82702. avm@med-gen.ru

Kostyuk Svetlana E., laboratory research assistant, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Medical and Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3659-3608. lanaek28@gmail.com

Kostyuk Svetlana V., D. Sc. (Biology), associate professor, head of laboratory, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Medical and Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6336-9900. SPIN-code RSCI 4022-8214. Author ID RSCI 600252. svet-vk@yandex.ru

Balakireva Elena E., Cand. Sc. (Medicine), acting head of Department, lead researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3919-7045. SPIN-code RSCI 7735-2143. ResearcherID C-5777-2018. Author ID RSCI 705839. Author ID Scopus 8292474300. balakirevalena@yandex.ru

Nikitina Svetlana G., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7775-1692. SPIN-code RSCI 2245-7703. Author ID RSCI 1045664. ResearcherID AAN-3145-2021. Scopus Author ID 57205876434. Nikitina.svt@mail.ru

Koval-Zaitsev Alexey A., Cand. Sc. (Psychology), lead researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5736-5519. SPIN-code RSCI 5430-4202. Author ID RSCI 685202. ResearcherID H-7116-2017. Scopus Author ID 51461586400. koval-zaitsev@mail.ru

Shushpanova Olga V., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447. sertraline@list.ru

Ivanov Mikhail V., Cand. Sc. (Psychology), lead researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID ID 0000-0002-3853-4345. SPIN-code RSCI 4807-4178. Author ID RSCI 223697. ivanov-michael@mail.ru

Blinova Tatiana E., researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8750-8824. Author ID RSCI 605832. blinova.tania2015@yandex.ru

Shalina Natalia S., junior researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2332-5591. SPIN-code RSCI 8220-0647. Author ID RSCI 1212236. shalinans@yandex.ru

✉ Ershova Elizaveta S., es-ershova@rambler.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.89-008.441:64.066.46:356.15:341.321:615.214:615.851

Для цитирования: Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В., Плотников А.В., Кулешова Е.О. Комплексный подход в лечении невротических расстройств у участников специальной военной операции. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 27-35. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-27-35

Комплексный подход в лечении невротических расстройств у участников специальной военной операции

Шереметьева И.И.[1], Строганов А.Е.[1], Кандрина Н.В.[2], Плотников А.В.[1, 2], Кулешова Е.О.[1, 2]

[1] *ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40*

[2] *КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Юрия Карловича» Россия, 656922, Барнаул, ул. Суворова, 13*

РЕЗЮМЕ

Введение. Современная действительность, характеризующаяся глобальными переменами в обществе, содержащими негативное психологическое воздействие, предопределила актуализацию проблемы психогенных расстройств, а также поиска новых методов их терапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий. К таким методам можно отнести технику биоэлектрической обратной связи (БОС) и метод действенно-аналитической коррекции (ДАК) из арсенала трансдраматической психотерапии. **Цель**: изучение эффективности комплексной терапии невротических расстройств у участников СВО и их родственников. **Материалы**. На базе психотерапевтического отделения АККПБ им. Эрдмана Ю.К. в 2023 г. проходили обследование и лечение пациенты (n=42) с невротической симптоматикой в возрасте 18-65 лет. Из общей выборки сформированы 2 группы: основная (n=21) и группа сравнения (n=21), сопоставимые по полу, возрасту, количеству первичных обращений за психиатрической помощью, клиническим проявлениям (p>0,05). В основной группе проводили психоэмоциональный БОС-тренинг и 6-этапную действенно-аналитическую коррекцию. **Методы**: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, экспериментально-психологический (Шкала депрессии А. Бека, Шкала тревоги Гамильтона, Госпитальная шкала тревоги и депрессии). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft). **Результаты**. Состояние пациентов оценивали на момент поступления и в динамике (12-й и 27-й дни). Пациенты обеих групп получали идентичную психофармакотерапию согласно клиническим рекомендациям. Анализ результатов психофармакотерапии не выявил статистически значимых различий (p>0,05) в группах. У большинства (76,2%) пациентов основной группы, проходивших БОС-тренинг и действенно-аналитическую коррекцию, интенсивность биоэлектрической активности в альфа-диапазоне возросла более чем на 20% от исходного уровня, выраженность психопатологической симптоматики снизилась на 50%, уменьшилась выраженность психического и соматического компонентов тревоги, снизились значения среднего суммарного балла уровня тревоги по шкалам Гамильтона и Хадса. **Заключение**. Доказана эффективность сочетанного применения психофармакотерапии, метода БОС и действенно-аналитической коррекции в лечении невротических расстройств у участников специальной военной операции. Комбинированная реализация БОС и ДАК содействовала при проведении инициального этапа антидепрессивной терапии.

Ключевые слова: невротические расстройства, метод биологической обратной связи, трансдраматическая психотерапия, специальная военная операция.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема невротических расстройств уже давно привлекает внимание ученых и исследователей. Такой интерес объясняется уникальным статусом невроза как заболевания, в этиопатогенезе которого ведущая роль принадлежит психологическому фактору [1, 2].

Объявление специальной военной ситуации (СВО) с последующей частичной мобилизацией является нестандартной экстремальной ситуацией, которая отличается сложностью и неопределенностью, непредсказуемостью и значимостью. Информационная разноречивость, тревога, страх за здоровье и будущее ощутимо повлияли на при-

вычную жизнь, благополучие и качество жизни человека, повлекли за собой невротизацию населения [3]. В связи с этим предлагается обеспечить преемственность между разными формами психиатрической помощи, а при необходимости со специалистами соматического профиля и социальными общественными структурами (центры для ветеранов локальных войн, трудовой занятости и юридической помощи) и продолжать катамнестическое наблюдение, чтобы предотвратить усложнение клинической динамики психических расстройств [4]. В обзоре по нейрореабилитации военнослужащих с боевой психической травмой приведены данные об эффективности цифровых технологий (метод биологической обратной связи, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, градуированная экспозиционная терапия в среде виртуальной реальности) [5]. Особенность ситуации СВО заключается в том, что она содержит в себе универсальный набор основных триггеров манифестации психодезадаптационных и тревожных расстройств, сопровождающихся значительными изменениями во всех сферах жизнедеятельности. Ввиду интенсивности стрессового воздействия у части населения снижается способность к логическому, рациональному, критическому мышлению, не хватает механизмов совладания, чтобы сглаживать негативный опыт, благополучно адаптироваться в сложившейся ситуации [6, 7]. В этом контексте проблема разработки новых лечебно-реабилитационных программ, использование оригинальных схем и методов терапии приобретает особую актуальность. К таким методам можно отнести методы биологической обратной связи (БОС) и действенно-аналитической коррекции [8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности комплексной терапии невротических расстройств у участников СВО и их родственников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2023 г. на базе психотерапевтического отделения АККПБ им. Эрдмана Ю.К., где был создан центр психологической помощи лицам, подвергшимся психотравмирующим воздействиям. В клиническом наблюдении приняли участие 42 пациента (11 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 18 до 65 лет с выраженной невротической симптоматикой. Все они связывали ухудшение своего психического состояния с текущей ситуацией СВО.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, пациенты с диагнозом «Посттравматическое стрессовое расстройство» (F43.1 по МКБ-10) из числа непосредственно находившихся в зоне конфликта, пациенты с противопоказаниями к назначению метода БОС-терапии.

При выполнении исследования использованы методы клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, экспериментально-психологический. Психометрические стандартизированные методики: 1) Шкала депрессии А. Бека (BDI) – для предварительной оценки степени выраженности депрессивных расстройств у пациентов при скрининговых исследованиях, оценки эффективности терапии, объективизации и сопоставления показателей по клинико-биологическим и психофармакологическим программам, 2) Шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS/Ham-A) – для количественной оценки выраженности тревожного синдрома и оценки динамики улучшения состояния в ходе терапии, 3) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) – для выявление клинической/субклинической тревоги и депрессии с целью дифференциальной диагностики тревожных и депрессивных расстройств.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft). Значения качественных величин представлены в виде наблюдаемых частот и процентных долей. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц сопряженности. При наличии малых частот (от 5 до 10) использовали поправку Йетса на непрерывность. При частотах меньше 5 применяли точный метод Фишера для четырехпольных таблиц сопряженности.

Была сформирована группа исследования (основная группа), включающая 21 пациента (6 мужчин и 15 женщин), для которых в системе лечебно-реабилитационных мероприятий применялись психоэмоциональный БОС-тренинг и действенно-аналитическая коррекция. Из числа представителей основной группы 16 (76%) пациентов обратились за помощью к психиатру впервые. Средний возраст составил 37±15,46 года.

Для сравнительной оценки психопатологической симптоматики была сформирована группа сравнения, состоящая из 21 пациента (5 мужчин и 16 женщин), по отношению к которым применялась стандартная, принятая в отделении лечебно-реабилитационная программа. Их средний возраст составил 36±16,39 года. Обратились за помощью к психиатру впервые 13 (62%) пациентов. Выборки пациентов являлись репрезентативными. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, количеству первичных обращений за психиатрической помощью и клиническим проявлениям ($p>0,05$).

Пациенты идентичных групп (n=21) имели диагнозы (основная группа и группа сравнения): «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F41.2) – 8 (38%) и 9 (42,9%) пациентов,

«Органическое тревожное расстройство» (F06.4) – 4 (19%) и 3 (14,3%) пациента, «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6) – 6 (28,6%) и 5 (23,8%) пациентов, «Рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) – 3 (14,3%) и 4 (19%) пациента (табл. 1).

Таблица 1. **Сравнительное распределение пациентов основной группы и группы сравнения по диагнозам**

	F41.2 (n, %)	F06.4 (n, %)	F33 (n, %)	F06.6 (n, %)
Основная группа (n=21)	8 (38,1)	4 (19,0)	3 (14,3)	6 (28,6)
Группа сравнения (n=21)	9 (42,9)	3 (14,3)	4 (19,0)	5 (23,8)
Статистическая значимость различий	χ^2=0,10, p=0,753	p=0,753*	p=0,753*	χ^2=0,12, p=0,726

Примечание. Статистическая значимость различий: * – по точному критерию Фишера.

Состояние пациентов обеих групп оценивалось на момент поступления в отделение (наблюдение 1) и в динамике на 12-й и 27-й дни терапии (наблюдения 2 и 3). Оценка эффективности терапии в динамике проводилась 3 раза с использованием психометрических шкал: тревоги Гамильтона, депрессии Бека, госпитальной шкалы тревоги и депрессии Хадса.

Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$, где p – вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Пациенты обеих групп получали общепринятый стандарт комбинированной терапии и психореабилитационных мероприятий (психофармакотерапию, рациональную психотерапию, арттерапию, физиотерапию, ЛФК, лечебный массаж).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в отделение женщины статистически значимо ($p<0,05$) чаще предъявляли жалобы на неприятные ощущения в теле (сенестопатии) с полиморфизмом симптомов, в то время как мужчины – жалобы на патологический страх, сопровождающийся беспокойством, повышенным сердцебиением, потливостью, дрожью, тремором конечностей, удушьем, затруднением дыхания, паническими атаками, раздражительностью, ночными кошмарами.

В соответствии с результатами экспериментально-психологического исследования у ряда пациентов наблюдалось заострение личностно-типологических свойств характера, что является общей закономерностью неврозогенеза. Так, у 7 (36%) пациентов основной группы и 3 (14%) пациентов группы сравнения были выявлены тревожный тип акцентуации, проявляющийся в раздражительности, неуверенности в себе, повышенной мнительности и восприимчивости к происходящим событиям, обидчивости, чрезмерных опасениях за себя и близких, а также повышенная личностная и ситуативная тревожность.

В клинической структуре текущего психического состояния у пациентов доминировали проявления тревожного синдрома (беспричинная тревога перед любыми, даже незначительными ситуативными обстоятельствами, отсутствие/снижение концентрации внимания, двигательное напряжение, невозможность расслабиться) в сочетании с пониженным настроением. У 6 (28,5%) пациентов основной группы и 5 (23,8%) пациентов группы сравнения тревога протекала в виде приступообразных состояний, в то время как у большинства пациентов наблюдались постоянная патологическая тревога и катастрофические установки/искажения с начала заболевания. Все пациенты на момент включения в исследование предъявляли жалобы на внутреннее беспокойство, трудности засыпания, пониженный или повышенный аппетит, плаксивость, снижение настроения, слабость и утомляемость в результате психоэмоциональных нагрузок. Среди вегетативных проявлений у большинства пациентов основной группы (n=13, 61,9%) и группы сравнения (n=16, 76,2%) часто встречались головные боли, головокружение, тахикардия, ощущение явлений приливов жара или холода, жжение в теле и голове, онемение в руках и ногах, тошнота, ком в горле, различные болевые ощущения и дискомфорт в теле, расстройства кишечника (запоры, диарея), не связанная с физическими нагрузками потливость, учащенное мочеиспускание.

В ходе терапии с пациентами основной группы на основе оценки результатов ЭЭГ проводили психоэмоциональный БОС-тренинг с целью коррекции функциональной активности мозга. ЭЭГ-БОС-тренинг является аппаратной психотехнической методикой релаксации и стрессоустойчивости, что позволяет провести коррекцию функциональной активности мозга по динамическим показателям корковой биоэлектрической активности мозга. При осознанном управлении визуальными образами на дисплее посредством самоконтроля пациент обучается изменять текущее состояние активности высшей нервной деятельности, формируя новые типы ответных реакций при стрессе. Тем самым пациент приобретает навыки саморегуляции психоэмоционального состояния, корректирует неадекватные устойчивые психоэмоциональные фоновые состояния (подавленность, неудовлетворённость собой и окружающим миром), которые создают психологический дискомфорт и инициируют психосоматические и психовегетативные расстройства, а также повышает мотивацию к общему процессу лечения [10].

Тренинг для контроля уровня эмоционального возбуждения в комплексном лечении пациентов основной группы методом ЭЭГ-БОС-тренинга проводился в следующем режиме: по 10 минут на альфа-волне мозговой активности (выработка бета-эндорфинов и энкефалинов) на 1-й, 6-й, 15-й и 21-й дни терапии.

Изначально на принципе разделения страхов по уровню интенсивности создавалась иерархия тревог, позволяющая детально анализировать разные аспекты страхов и тревоги, помогая выделить конкретные ситуации, объекты и мысли, вызывающие беспокойство и рассмотреть их отдельно. Для всех пациентов общей провоцирующей тревогу темой, объединяющей стимулы, являлась ситуация СВО. Следующим шагом было полное расслабление пациента во время мысленной визуализации стимула, инициирующего тревогу, затем следовал непосредственно БОС-тренинг с изображением на экране монитора пациентам специфического психотравмирующего фактора. Исходя из того, что психотравмирующим фактором для пациентов являлась информированность о текущей ситуации СВО, на мониторе пациентам были предложены изображения элементов военных событий (солдат, оружие, поле боя) с учетом индивидуальных переживаний пациента. Подобным образом постепенно подавляется антагонистическая реакция по отношению к психотравмирующей ситуации, которая формируется во время действия стимулов в процессе БОС-тренинга. Воздействие стимула, вызывающего тревогу на низком уровне, происходило с постепенной заменой на более сильную версию стимула до формирования новых устойчивых стереотипов на уровне коры головного мозга, обеспечивающих пациенту умение применять полученные навыки в повседневных условиях с учетом психоконфликтных ситуаций. При соблюдении индивидуально-психологического подхода в контролируемой среде путем постепенного воздействия на пациентов объектом или ситуацией, предрасполагающей к опасениям и тревоге, достигалось снижение уязвимости и чувствительности к психогениям, что способствовало повышению эффективности лечения.

С первых дней поступления в стационар с пациентами основной группы проводилась действенно-аналитическая коррекция из арсенала транс-драматической психотерапии, представляющей собой направление, базирующееся на трансформации театральных систем и техник в методы психотерапии. Такие методы способствуют купированию последствий перенесенных психических травм, повышают эффективность лечения и реабилитации психически больных.

Действенно-аналитическая коррекция (ДАК) – метод индивидуальной психотерапии, базирующийся на театральной системе К.С. Станиславского. Формирует и использует творческий потенциал личности, направлен на преодоление кризиса, повлекшего за собой психическое расстройство, психосоциальную реабилитацию пациента и включает коррекцию вторичных и третичных личностных расстройств [10]. ДАК включает 6 этапов.

*Первый эта*п. Вступительное собеседование. Включает установление комплаенса между психотерапевтом и пациентом, сбор материала для составления психотерапевтической экспликации. Пациенту разъясняется суть метода, согласно которому, по аналогии с композицией пьесы (одной из многих), кризис является частным эпизодом в жизни пациента, имеющим свои временные границы и разрешение в перспективе. Так же, как и драматургический материал, жизнь пациента имеет логику развития. Возникновение кризиса закономерно (как любая часть линейной композиции пьесы) и во многом связано с тем, что пациент не владеет этой логикой. На момент встречи с психотерапевтом жизнь пациента находится в развитии (пьеса не закончена), сам пациент определяет выбор, в каком направлении пойдет это развитие. Театральная система, знание и владение которой позволяет актеру успешно решать сложные театральные задачи, в трансформированном виде способна в психотерапевтическом пространстве решить наиболее существенные проблемы пациента.

Второй этап. Определение сущностного содержания (зерно) и стратегической цели коррекции (сверхзадача). Психотерапевт производит сопоставление психотерапевтической экспликации с самостоятельно проведенным пациентом анализом. Вводится термин «зерно», в психотерапевтическом смысле соответствующий выявленной в итоге такого сопоставления необходимости выработки новой логики жизни пациента. Разрабатывается постулат, из которого следует, что с переменой логики жизни пациента будет трансформироваться и его мировоззрение (в театральном ключе соответствующее сверхзадаче, замыслу).

Третий этап. Введение понятия «драматический этюд». Определение сверхзадачи коррекции. Предлагается рассматривать историю болезни как ситуационную задачу (аналогия драматического этюда по Станиславскому), решением которой является разрешение кризиса. Сверхзадачей действенно-аналитической коррекции являются мотивы и логика драматического этюда. На данном этапе основное внимание пациента переносится от вопроса «чего я хочу?» к вопросу «что я буду делать?», с «задачи» на «целенаправленный поступок». Психотерапевт предлагает пациенту в качестве домашнего задания самостоятельно разработать экспликацию драматического этюда (составить план выхода из кризисной ситуации) с учетом действующих лиц драматического эпизода.

Четвертый этап. Сквозное действие коррекции. Вводится понятие «сквозное действие», по Станиславскому – последовательное воплощение сверхзадачи в сценическом действии. Психотерапевт и пациент приходят к логичному заключению, что для решения проблем пациента, соответствующих компонентам сверхзадачи драматического этюда, целесообразна трансформация пациента в актера, в рамках драматического этюда исполняющего роль человека, способного разрешить кризисную ситуацию. Иными словами, исполняющего роль «себя самого, обладающего новой логикой жизни и новым мировоззрением». В данном случае сквозное действие из театральной системы прямо переносится в психотерапевтический метод. В течение нескольких занятий проводятся упражнения из арсенала актерского тренинга.

Пятый этап. Действенный анализ психокоррекции, закрепление навыков и умений. При помощи других пациентов разыгрываются составленные психотерапевтом этюды, моделирующие различные психогенные ситуации, где пациент, не будучи знакомым с их содержанием, выбирает наиболее оптимальные решения и линии поведения, способствующие разрешению кризиса. Освоение новых моделей, адаптация к новому. Происходит закрепление мотивации и планирования путей и способов реализации выбранного решения. Происходит когнитивный процесс самопонимания, эмоциональные процессы укрепления веры больного в выздоровление, облегчение выхода эмоций.

Шестой этап. Заключительное собеседование, совместное подведение итогов проведенной действенно-аналитической коррекции. Психотерапевт отвечает на вопросы пациента и дает необходимые рекомендации на будущее.

Пациенты обеих групп получали психофармакотерапию согласно клиническим рекомендациям (протоколы ведения осмотра и психопатологического тестирования, варианты медицинского вмешательства, алгоритм действий). Анализ психофармакотерапии в обеих группах не выявил статистически значимых различий (p>0,05), что отображено в таблице 2.

Таблица 2. **Сравнительное распределение пациентов основной группы и группы сравнения в зависимости от антидепрессивной терапии**

Название антидепрессанта	Основная группа (n=21) Абс., %	Группа сравнения (n=21) Абс., %)	Статистическая значимость различий
Сертралин до 200 мг/сут	5 (23,8%)	6 (28,6%)	χ^2=0,12, p=0,726
Эсциталопрам до 20 мг/сут	7 (33,3%)	6 (28,6%)	χ^2=0,11, p=0,739
Флуоксетин до 80 мг/сут	3 (14,3%)	3 (14,3%)	p=0,999*
Миртазапин до 45 мг/сут	2(9,5%)	3 (14,3%)	p=0,999*
Флувоксамин до 150 мг/сут	4(19%)	3 (14,3%)	p=0,753*

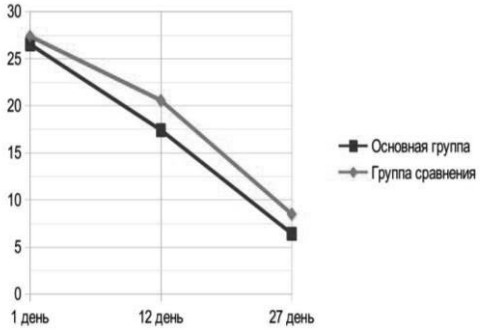
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства (n=16, 76,2%) пациентов основной группы интенсивность биоэлектрической активности в альфа-диапазоне повысилась более чем на 20% от исходного уровня, что может свидетельствовать об отлаженности адаптивных механизмов восходящего и нисходящего контроля. Согласно результатам патопсихологических исследований, у данных пациентов отмечено снижение выраженности симптомов на 50% и более, что является свидетельством положительного ответа на терапию. Клинико-диагностическая характеристика пациентов была представлена следующими диагнозами по МКБ-10: 7 пациентов – «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F41.2), 6 – «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6), 3 – «Органическое тревожное расстройство» (F06.4). Пациенты с диагнозом «Рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) статистически значимо (p=0,035) реже эффективно отвечали на терапию в сравнении с пациентами, имеющими диагноз «Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство», что отражено в таблице 3.

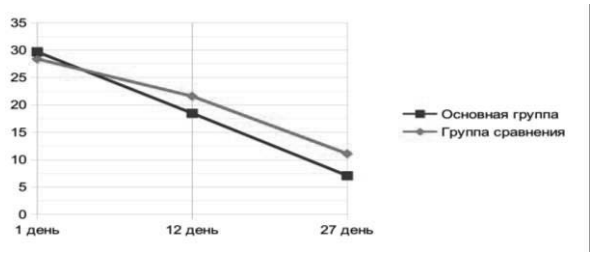
Таблица 3. **Сравнительная характеристика эффективности комплексной терапии пациентов основной группы в зависимости от клинико-диагностической структуры расстройств**

	Диагноз			
	F41.2 (n=8)	F06.4 (n=4)	F33 (n=3)	F06.6 (n=6)
Основная группа (n=21), абс. (%)	7 (87,5)	3 (75,0)	0 (0,0)	6 (100,0)
Статистическая значимость различий по точному критерию Фишера	-	p_{1-2}=0,999	p_{1-3}=0,070 p_{2-3}=0,371	p_{1-4}=0,999 p_{2-4}=0,097 p_{3-4}=0,035

Кроме того, у пациентов основной группы отмечалось существенное снижение выраженности психического и соматического компонентов тревоги (уже с первых дней терапии) наряду с улучшением качества и длительности ночного сна. Протекавшая параллельно стабилизация вегетативных функций затрагивала постоянные и пароксизмальные проявления. У 11 (52,3%) больных наблюдалась более выраженная (в первые 5 дней терапии) редукция следующих симптомов: ощущения явлений приливов жара, жжения в теле и голове, онемения и покалывания в руках и ногах, тошноты, кома в горле, психогенных болевых ощущений в теле. Головные боли и головокружения, нестабильность артериального давления, потливость и учащенное мочеиспускание уменьшались по частоте и интенсивности ко 2-й неделе терапии.



Р и с у н о к 1. **Динамика тяжести и улучшения клинического состояния по шкале Гамильтона**



Р и с у н о к 2. **Динамика тяжести и улучшения клинического состояния по шкале Хадса**

Улучшение клинического состояния отражалось в последовательном снижении среднего суммарного балла уровня тревоги при оценке по шкале Гамильтона. К 12-му дню терапии в основной группе он уменьшился на 34,4% (9,1 балла, 26,45-17,35 балла) против 24,9% (6,8 балла, 27,3-20,5 балла) в группе сравнения. К 27-му дню в основной группе – на 75,9% (20,1 балла, 26,45-6,35 балла) против 68,8% (18,8 балла, 27,3-8,43 балла) в группе сравнения. Среднее уменьшение уровня тревоги по шкале Хадса к 12-му дню в основной группе составило 37,8% (11,2 балла, 29,6-18,4 балла), к 27-му дню – 76,3% (22,6 балла, 29,6-7,0 балла), в группе сравнения к 12-му дню – 24% (6,8 балла, 28,3-21,5 балла), к 27-му дню – 61,1% (17,3 балла, 28,3-11,0 балла) (рис. 1, 2).

В то время как по шкале Бека между пациентами основной группы и группы сравнения статистически значимых различий в уровнях тяжести депрессии не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, у пациентов основной группы отмечено быстрое купирование возбуждения, ажитации, вегетативных расстройств и нарушений сна, обнаружена более выраженная эффективность в снижении депрессивной и тревожной симптоматики. Использование комбинации БОС с методом действенно-аналитической коррекции позволило облегчить инициальный этап терапии. У пациентов основной группы с более высокой частотой удалось избежать назначения транквилизаторов и нейролептиков, чем в группе сравнения – 13 (61,9%) пациентов против 7 (33,3%) пациентов. У 9 (42,8%) пациентов основной группы отмечена более выраженная редукция вегетативных проявлений на минимальных дозировках антидепрессантов, чем в группе сравнения (n=4, 19%).

ВЫВОДЫ

По результатам исследования доказана эффективность применения метода БОС и действенно-аналитической коррекции на фоне психофармакотерапии невротических расстройств у участников специальной военной операции и их родственников. Метод БОС и ДАК успешно сочетались и облегчали инициальный этап терапии антидепрессантами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках основного плана НИР ФГБОУ ВО «Алтайский ГМУ» Минздрава России.

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 локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский ГМУ» Минздрава России (протокол № 10 от 27.11.2020).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тромбчиньски П.К. Паттерны личностных черт, взаимосвязанные с клиническими оформленными невротическими расстройствами. Вестник ЮурГУ. Серия «Психология». 2017. Т. 10, № 1. С. 63-73. Trombczynski PK. Patterns of personality traits associated with clinically formalized neurotic disorders. Bulletin of South Ural State University. Series “Psychology”. 2017;10(1):63-73. doi: 10.14529/psy170107 (in Russian).

2. Евсеев В.Д., Бохан Н.А., Мандель А.И., Кадочникова С.В. Распространенность и факторы риска несуицидального самоповреждающего поведения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 2. С. 13-19. Evseev VD, Bokhan NA, Mandel AI, Kadochnikova SV. Prevalence and risk factors of non-suicidal self-injury behavior. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(2):13-19. https://doi.org/10.17116/jnevro202412402113 (in Russian).
3. Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В., Плотников А.В., Кулешова Е.О., Курышкин В.И. Социально-психологические и клинические особенности течения невротических расстройств у лиц в ситуации специальной военной операции. Бюллетень медицинской науки. 2023. № 1 (29). С. 37-42. Sheremetyeva II, Stroganov AE, Kandrina NV, Plotnikov AV, Kuleshova EO, Kuryshkin VI. Social, psychological and clinical features of the course of neurotic disorders in individuals in a situation of a special military operation. Bulletin of Medical Science. 2023;1(29):37-42. doi: 10.31684/25418475-2023-1-37 (in Russian).
4. Бохан Н.А., Рощина О.В., Диденко А.В., Лебедева В.Ф. Клиническая характеристика проявлений боевой психической патологии у комбатантов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 3 (120). С. 80-86. Bokhan NA, Roshchina OV, Didenko AV, Lebedeva VF. Clinical characteristics of manifestations of combat mental pathology in combatants. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023;3(120):80-86. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-3(120)-80-86 (in Russian).
5. Галкин С.А., Диденко А.В., Бохан Н.А. Цифровые технологии в реабилитации военнослужащих с боевой психической травмой. Российский психиатрический журнал. 2024. № 1. С. 97-104. Galkin SA, Didenko AV, Bokhan NA. Digital technologies in the rehabilitation of military personnel with combat mental trauma. Russian Journal of Psychiatry. 2024;1:97-104 (in Russian).
6. Kun P, Han S, Chen X, Yao L. Prevalence and risk factors for posttraumatic stress disorder: a cross-sectional study among survivors of the Wenchuan 2008 earthquake in China. Depress Anxiety. 2009;26(12):1134-40. doi: 10.1002/da.20612. PMID: 19842170.
7. Лазько Н.В. Особенности депрессивных расстройств в условиях социально значимой ситуации (последствия COVID-19 и СВО). Депрессии: Задачи психиатра, психолога и священнослужителя: Материалы международной конференции. Сборник докладов. М., 2023. С. 181-185. Laz'ko NV. Features of depressive disorders in the context of a socially significant situation (consequences of COVID-19 and SMO). Depression: Tasks of a psychiatrist, psychologist and clergyman: Proceedings of the international conference. Book of reports. Moscow, 2023:181-185 (in Russian).
8. Галкин С.А., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Иванова С.А., Бохан Н.А. Обзор применения биологической обратной связи в терапии пациентов с депрессивными расстройствами. Современная терапия психических расстройств. 2020. № 3. С. 38-43. Galkin SA, Simutkin GG, Schastnyy ED, Ivanova SA, Bokhan NA. Review of the use of biofeedback in the treatment of patients with depressive disorders. Modern Therapy of Mental Disorders. 2020;3:38-43. doi: 10.21265/psyph.2020.53.52.005 (in Russian).
9. Галкин С.А., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Электроэнцефалографические маркеры устойчивости депрессивных расстройств к фармакотерапии и определение возможного подхода к индивидуальному прогнозу эффективности терапии. Психиатрия. 2021. Т. 19, № 2. С. 39-45. Galkin SA, Vasilieva SN, Ivanova SA, Bokhan NA. Electroencephalographic markers of resistance of depressive disorders to pharmacotherapy and determination of a possible approach to individual prognosis of therapy effectiveness. Psychiatry. 2021;19(2):39-45. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-39-45 (in Russian).
10. Методическое руководство к комплексу БОС Колибри по ЭМГ электромиограмме. 23 с. Guideline to the BFB complex Kolibri on EMG electromyogram:23 (in Russian).
11. Строганов А.Е. Психотерапия на базе театральных систем. Практическое руководство. СПб.: Изд-во Наука и техника, 2008. 496 с. Stroganov AE. Psychotherapy based on theatrical systems. Practical handbook. St. Petersburg: Science and Technology Publishing House, 2008. 496 (in Russian).

Поступила в редакцию 01.08.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Шереметьева Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, ректор Алтайского ГМУ, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО. Author ID Scopus 57214358769. ORCID iD 0000-0001-8513-9869. ResearcherID ITR-9284-2023. Author ID РИНЦ 579588. SPIN-код РИНЦ 8805-6940. rector@agmu.ru

Строганов Александр Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского ГМУ. Author ID Scopus 8272449100. ORCID iD 0000-0002-1791-7996. SPIN-код РИНЦ 1781-5070. Author ID РИНЦ 444217. jazz200261@mail.ru

Плотников Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета. ORCID iD 0000-0001-5559-4764. ResearcherID ISV-3510-2023. Author ID РИНЦ 1080185. SPIN-код РИНЦ 8381-5830. dezinsector@yandex.ru

Кулешова Елена Олеговна, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского ГМУ. Author ID Scopus 57214358016. ORCID iD 000-0002-4122-8138. ResearcherID ISV-3491-2023. Author ID РИНЦ 633462. SPIN-код РИНЦ 8797-2399. emoryll@rambler.ru

Кандрина Наталья Владимировна, врач-психиатр КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Юрия Карловича», Барнаул. ORCID iD 0000-0002-3046-6958. ResearcherID KOK-7509-2024. Author ID РИНЦ 1249460. SPIN-код РИНЦ 3515-9022.

✉ Кандрина Наталья Владимировна, kandrina.natalya@yandex.ru

UDC 616.89-008.441:64.066.46:356.15:341.321:615.214:615.851

For citation: Sheremetyeva I.I., Stroganov A.E., Kandrina N.V., Plotnikov A.V., Kuleshova E.O. An integrated approach to the treatment of neurotic disorders in participants of the Special Military Operation. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 27-35. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-27-35

An integrated approach to the treatment of neurotic disorders in participants of the Special Military Operation

Sheremetyeva I.I.[1], Stroganov A.E.[1], Kandrina N.V.[2], Plotnikov A.V.[1, 2], Kuleshova E.O.[1, 2]

[1] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation*
Lenin Street 40, 656038, Barnaul, Russian Federation

[2] *Regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after Erdman Yuri Karlovich"*
Suvorov Street 13, 656922, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Modern reality, characterized by global changes in the society which exert a negative psychological impact, predetermined the actualization of the problem of psychogenic disorders, as well as the search for new methods of their therapy in the complex of treatment and rehabilitation measures. Such methods include the technique of bioelectrical feedback (BFB) and the method of action-analytical correction (MAC) from the arsenal of transdramatic psychotherapy. **Objective**: to study the effectiveness of the complex therapy of neurotic disorders in participants of the SMO and their relatives. **Materials**. On the basis of the psychotherapeutic department of the ARCPH named after Erdman Yu.K., patients (n=42) with neurotic symptoms aged 18-65 years were examined and treated in 2023. Two groups were formed from the total sample: the main group (n=21) and the comparison group (n=21), matched by gender, age, number of primary visits to psychiatric care, and clinical manifestations (p>0.05). Psychoemotional bio-feedback training and 6-stage action-analytical correction were conducted in the main group. **Methods**: clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, experimental-psychological (Beck Depression Inventory, Hamilton Anxiety Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale). Statistical data processing was performed using the Statistica 12.0 (StatSoft) computer program. **Results**. The patients' condition was assessed at admission and over time (days 12 and 27). Patients of both groups received identical psychopharmacotherapy according to clinical guidelines. In the groups, the analysis of the results of psychopharmacotherapy did not reveal statistically significant differences (p>0.05). In most patients of the main group (76.2%) who underwent biofeedback training and action-analytical correction, the intensity of bioelectrical activity in the alpha range increased by more than 20% from the initial level, the severity of psychopathological symptoms decreased by 50%, the severity of the mental and somatic components of anxiety decreased, and the values of the average total score of the anxiety level according to the Hamilton scale and HADS decreased. **Conclusion**. The effectiveness of the combined use of psychopharmacotherapy, the biofeedback method and effective-analytical correction in the treatment of neurotic disorders in participants of the Special Military Operation has been proven. The combined implementation of biofeedback and MAC contributed to the initial stage of antidepressant therapy.

Keywords: neurotic disorders, biofeedback method, transdramatic psychotherapy, special military operation.

Received August 01, 2024 Accepted December 02, 2024

Sheremetyeva Irina I., D. Sc. (Medicine), Professor, rector of “Altai State Medical University”, Head of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with the APE course. Barnaul, Russian Federation. Author ID Scopus 57214358769. ORCID iD 0000-0001-8513-9869. ResearcherID ITR-9284-2023. Author ID RSCI 579588. SPIN-code RSCI 8805-6940. rector@agmu.ru

Stroganov Alexander E., D. Sc. (Medicine), Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with the APE course. “Altai State Medical University”. Barnaul, Russian Federation. Author ID Scopus 8272449100. ORCID iD 0000-0002-1791-7996. ResearcherID ISV-6053-2023. Author ID RSCI 444217. SPIN-code RSCI 1781-5070. jazz200261@mail.ru

Plotnikov Andrey V., Cand. Sc. (Medicine), assistant professor of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with the APE course. “Altai State Medical University”. Barnaul, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5559-4764. ResearcherID ISV-3510-2023. Author ID RSCI 1080185. SPIN-code RSCI 8381-5830. dezinsector@yandex.ru

Kuleshova Elena O., Cand. Sc. (Medicine), assistant professor of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with the APE course. “Altai State Medical University”. Barnaul, Russian Federation. Author ID Scopus 57214358016. ORCID iD 0000-0002-4122-8138. ResearcherID ISV-3491-2023. Author ID RSCI 633462. SPIN-code RSCI 8797-2399. emoryll@rambler.ru

Kandrina Natalia V., psychiatrist of the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after Erdman Yuri Karlovich”. Barnaul, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3046-6958. ResearcherID KOK-7509-2024. Author ID RSCI 1249460. SPIN-code RSCI 3515-9022.

✉ Kandrina Natalia V., kandrina.natalya@yandex.ru

ПЕНИТЕНЦИАРНАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.895.8|465ˣ18/ˣ60|:344.681:316.624.2

Для цитирования: Макушкина О.А., Фролова А.В., Леурда Е.В., Шарабидзе Н.Г. Клинические аспекты дисрегуляции поведения у лиц с шизофренией, совершивших общественно опасные действия. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 36-46. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-36-46

Клинические аспекты дисрегуляции поведения у лиц с шизофренией, совершивших общественно опасные действия

Макушкина О.А., Фролова А.В., Леурда Е.В., Шарабидзе Н.Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Общественная опасность лиц с психическими расстройствами характеризуется высокой распространенностью тяжких деликтов и значительным показателем их повторности. При этом проблема дисрегуляции поведения этой категории пациентов с определением её генеза и характеристик для предупреждения повторного совершения правонарушений ранее не исследовалась. **Цель**: изучение генеза дисрегуляции поведения у больных шизофренией, совершивших общественно опасные действия (ООД). **Материалы**. Обсервационное описательное исследование выполнено на базе ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 2 им. В.И. Яковенко». Обследованы пациенты (n=65) 18-60 лет (средний возраст – 38±10 лет) с нарушением регуляции поведения, у которых по МКБ-10 диагностирована шизофрения (F20), находящиеся на принудительном лечении после совершения ООД. **Методы**: клинико-психопатологический, психометрический (с использованием Краткой оценочной психиатрической шкалы, методики Структурированная оценка риска опасного поведения). Сбор, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в программе Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. **Результаты.** Особенностями данного контингента являются высокая распространенность наследственной отягощенности и патологии раннего развития и неоднократно перенесенных экзогенных вредностей, приводящих к церебрально-органическому поражению, преобладание в преморбидном периоде эмоционально неустойчивых черт характера с асоциальной направленностью поведения, ранним началом употребления психоактивных веществ. Психологическими характеристиками большинства респондентов были аффективная ригидность, экстернальный локус контроля с преимущественно внешнеобвиняющими способами реагирования, выраженный эгоцентризм, завышенная самооценка. К распространенным клиническим характеристикам болезненного процесса относятся подростковый возраст дебюта заболевания, длительный непрерывный характер течения с нарастанием негативной симптоматики в виде эмоциональной неадекватности, парадоксальности реагирования, оппозиционности, отсутствия эмпатии, грубости аффективных разрядов, сочетающиеся с выраженным нарушением критических и прогностических способностей; присоединением коморбидной зависимости от алкоголя/наркотических средств. Определено преобладание трех вариантов психопатологических механизмов совершения ООД: продуктивно-психотический механизм с бредовой мотивацией, негативно-личностный механизм по типу эмоциональной бесконтрольности, негативно-личностный механизм с доминированием патологии влечений. Указанные механизмы характеризовались специфической дисрегуляцией поведения пациентов с различиями в нарушениях его мотивированности, продуктивности, произвольности и гибкости. **Заключение**. Результаты исследования могут быть использованы для разработки комплексных моделей делинквентности, алгоритмов оценки риска её рецидива, определения стратегии превенции, основанной на принципах персонифицированной медицины и междисциплинарного взаимодействия.

Ключевые слова: шизофрения, клинические особенности, дисрегуляция поведения, общественная опасность.

ВВЕДЕНИЕ

Противоправное поведение лиц с психическими расстройствами характеризуется высокой частотой совершения тяжких деликтов, направленных против жизни и здоровья граждан, и значительным показателем их повторности. Это позволяет отнести проблему его предупреждения к рангу наиболее социально значимых задач для госу-

дарства и науки. Решение этой проблемы будет способствовать обеспечению безопасности и повышению качества жизни населения, что отнесено к плановым результатам реализации Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации. Существенное значение в этом отношении имеет разработка клинико-психологических моделей делинквентности пациентов с тяжелыми формами патологии психической деятельности, комплексной стратегии превенции, основанной на принципах персонифицированной медицины и междисциплинарного взаимодействия.

На протяжении последних десятилетий наблюдается эволюция во взглядах на формирование общественной опасности этого контингента лиц, подходах к проведению лечебно-реабилитационных мероприятий. Помимо учета характера клинико-психопатологических проявлений, влияния социальных, личностных и ситуационных факторов, исследователями указывается на необходимость понимания механизмов нарушений саморегуляции [1, 2, 3]. Отмечено наличие корреляционных взаимосвязей девиантного поведения, совершения ООД, нарушения саморегуляции [4, 5]. Установлено, что пациенты с расстройствами шизофренического спектра зачастую совершают повторные ООД, причем характер их правонарушений меняется в зависимости от клинических проявлений заболевания [6]. С этих позиций обосновывается важность изучения клинических факторов, влияющих на поведение данной категории лиц. В многочисленных работах показано, что клинические особенности больных, совершивших ООД, включают широкий спектр психопатологических состояний [7]. Посредством метода дискриминантного анализа выделены клинико-психологические факторы, способствующие противоправной активности [8]. Подчеркивается необходимость их дальнейшей научной разработки [9, 10].

Несмотря на значительное число исследований, данная проблема остается нерешенной. Существенное значение в этом отношении имеет разработка моделей делинквентности лиц с психическими расстройствами. Изучение нарушения регуляции поведения у таких пациентов может способствовать лучшему пониманию механизмов общественной опасности и разработке более точных и индивидуализированных методов профилактики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение генеза дисрегуляции поведения у лиц с шизофренией, совершивших общественно опасные действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее обсервационное описательное исследование проводилось на базе ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 2 им. В.И. Яковенко». В выборку исследования вошли пациенты (n=65) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 38±10 лет) с нарушением регуляции поведения, находящиеся на принудительном лечении в психиатрическом стационаре после совершения общественно опасных действий. Согласно диагностическим критериям МКБ-10 у всех пациентов была диагностирована шизофрения (F20). Критериями отбора в исследовательскую выборку являлись: возраст от 18 до 60 лет, отсутствие продуктивной симптоматики на момент обследования. Все респонденты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), утвержденными Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005).

Клинико-динамические особенности психических расстройств, включая нарушения регуляции поведения, определялись с помощью клинико-психопатологического метода. Для стандартизированной оценки применялась психометрическая методика Краткая оценочная психиатрическая шкала (BPRS). Определение потенциальной общественной опасности пациентов проводилось с помощью методики Структурированная оценка риска опасного поведения (СОРОП).

Систематизация данных осуществлялась в программе Microsoft Office Excel, 2019. Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 26. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам анализа социально-демографических и анамнестических параметров в 24,6% (n=16) случаев установлена наследственная отягощенность респондентов эндогенными психическими расстройствами, в 35,4% (n=23) – синдромом зависимости от алкоголя и/или иных психоактивных веществ. У значительного числа (78,5%, n=51) выявлены признаки церебрально-органического поражения вследствие ранней органической патологии либо в связи с перенесенными травмами головы, интоксикациями и нейроинфекциями. Период их раннего развития в части случаев проявлялся сочетанием гиперактивности, задержки физического развития и эмоциональной сферы, неврозоподобных расстройств (энурез, энкопрез) (18,5%, n=12). Нередко у паци-

ентов в анамнезе отмечались повторные черепно-мозговые травмы (38%, n=19) и иные экзогенные вредности (46,2%, n=30).

Патохарактерологический преморбид наблюдался у 98,5% (n=64) респондентов и проявлялся эмоционально неустойчивыми (61,5%, n=40), шизоидными (32,3%, n=21), в единичных случаях – эксплозивными (3,1%, n=2) и тревожными (1,5%, n=1) чертами характера, что затрудняло адаптацию в учебных коллективах. При возникновении сложных стрессовых ситуаций у преимущественного большинства (69,2%, n=45) преобладали экспрессивные формы реагирования, в части случаев прослеживалось их сочетание с аутоагрессией (26,2%, n=17), у 3 (4,6%) – с самоповреждающим поведением и депрессивной симптоматикой.

Установлено, что асоциальная направленность личности в большинстве случаев (66,2%, n=43) сформировалась до дебюта тяжелого психического расстройства. Различные формы нарушений поведения в подростковом возрасте отмечались у 63,1% (n=41) респондентов. В частности делинквентное поведение наблюдалось в 35,4% (n=23) случаев, асоциальное – в 18,5% (n=12), у 7,7% (n=5) имелось их сочетание, еще в 1,5% (n=1) случаев к данным нарушениям присоединялось аутодеструктивное поведение. Обследованные с проблемами такого рода отличались конфликтностью со склонностью к насилию в отношении сверстников, часто совершали правонарушения (воровство, хулиганство, разрушение имущества, поджоги), употребляли психоактивные вещества в компании сверстников (33,8%, n=22). Асоциальное поведение проявлялось агрессией к окружающим, побегами из дома и бродяжничеством, отказом от обучения, прогулами школьных занятий, лживостью, склонностью к воровству (18,5%, n=12).

Начало употребления ПАВ преимущественно приходилось на подростковый и молодой возраст: 15-19 лет (44,6%, n=29) и 20-30 лет (13,8%, n=9). Злоупотребление ПАВ способствовало формированию синдрома зависимости от алкоголя у 23,1% (n=15) респондентов, полинаркомании у 30,8% (n=20), в 1 случае (1,5%) сформировался синдром зависимости от одного наркотического средства, у 10,8% (n=7) злоупотребление алкоголем носило пагубный характер. Установлено, что для таких больных было более характерно наличие экзогенных вредностей (повторные черепно-мозговые травмы переносили 53,8%, n=14, p=0,33), молодой возраст криминализация (55,6%, n=20, p=0,003). У трети обследованных отмечалась склонность к аутоагрессии (30,6%, n=11) с совершением суицидальных попыток (25%, n=10). Характерным проявлением было формирование асоциальной направленности личности в преморбидном периоде (77,8%, n=28, p=0,027).

Таким образом, наиболее распространенными характеристиками лиц с шизофренией, совершивших ООД, являлись наследственная отягощенность эндогенными заболеваниями и зависимостью от ПАВ, патология психического развития, преобладание в преморбидном периоде эмоционально неустойчивых черт характера с асоциальной направленностью поведения, начало употребления ПАВ в подростковом или молодом возрасте, неоднократно перенесенные в анамнезе экзогенно-органические вредности (инфекции, интоксикации, травмы), что обусловливало церебрально-органическое поражение головного мозга. Респонденты с коморбидными основному заболеванию болезнями зависимости отличались делинквентным поведением со склонностью к эпизодам гетеро- и аутоагрессии.

Изучение клинико-психопатологических особенностей, характерных для пациентов, склонных к совершению ООД, является неотъемлемой составляющей процесса совершенствования и персонификации мер превенции. К таковым можно отнести соотношение тяжести психического состояния, особенностей динамики заболевания и степени общественной опасности пациента, влияние психогенного фактора на экзацербацию болезненных проявлений, соотношение продуктивной или дефицитарной симптоматики, наличие коморбидной патологии, характер динамических сдвигов в психическом состоянии на фоне проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

Клинико-психопатологический анализ психических расстройств респондентов позволил установить следующие закономерности. Определено преобладание параноидной формы шизофрении (92,3%, n=60), другие типы заболевания (простой, детский тип, шизофрения неуточненная, гебефреническая) были представлены единичными случаями. Дебют заболевания в основном приходился на подростковый возраст (75,4%, n=49), в меньшем количестве случаев (21,5%, n=14) – на молодой возраст, у 3,1% (n=2) респондентов шизофрения была диагностирована в возрасте до 14 лет. У значительного числа (64,6%, n=42) диагноз эндогенного заболевания сочетался с болезнями зависимости (синдромом зависимости от нескольких ПАВ, от алкоголя, а также с пагубным их употреблением).

Характерным для обследованных респондентов было постепенное нарастание поведенческих и личностных нарушений, расстройства влечений. Указанные клинические проявления тесно переплетались с формированием систематизированных бредовых идей преследования, отношения, особого значения, величия, воздействия, явлениями психического автоматизма, наличием обма-

нов восприятия, сопровождавшихся аффективными колебаниями с тревожным компонентом, повышенной возбудимостью и конфликтностью, гетероагрессивными тенденциями. Общий недостаток эмоциональности сопровождался эмоциональной неадекватностью, парадоксальностью реагирования, отсутствием эмпатии, что в сочетании со снижением когнитивных способностей свидетельствовало о нарастании негативной симптоматики, которая часто сопровождалась отсутствием критического осмысления своего психического состояния. Как следствие, отмечались отказ от приема терапии либо её самостоятельное регулирование, а также стремление к употреблению ПАВ, что усугубляло дисрегуляцию поведения и повышало риск общественной опасности.

У преобладающего большинства респондентов продолжительность психического расстройства была значительной и составляла в 40,0% случаев (n=26) более 10 лет, в 32,3% (n=21) превышала 20 лет, в 26,2% (n=17) – 6-10 лет, в единичном случае (1,5%, n=1) была менее 5 лет. Течение заболевания к моменту поступления на принудительное лечение носило непрерывный характер у 53,8% (n=35) респондентов, эпизодическим (рекуррентным) оно было у 13,8% (n=9) больных, в 29,2% случаев (n=19) обнаружено нарастание дефекта, у 2 пациентов (3,1%) произошла стабилизация болезненного процесса с преобладанием дефицитарной симптоматики. При этом прослеживалась высокая частота декомпенсаций психического состояния: у 36,9% (n=24) обострение возникало 1 раз в несколько месяцев, у 30,8% (n=20) – 1 раз в полгода, у 18,5% (n=12) – 1 раз в год.

На начальном этапе принудительного лечения психическое состояние больных характеризовалось психопатоподобными расстройствами с преобладанием эмоционально неустойчивых проявлений. Отмечались напряженность, подозрительность, раздражительность, отгороженность, замкнутость, формальность контакта, у части пациентов имелись проявления негативизма, возникали немотивированные вспышки гнева с двигательным возбуждением. Сложности установления контакта и верификации болезненных нарушений были обусловлены сочетанием тяжелого болезненного процесса с компенсаторными и защитными адаптационными личностными механизмами, а также с наличием у большой части пациентов личностного опыта общения и адаптации в антисоциальной среде. В 76,9% (n=50) случаев выявлялась склонность к диссимуляции имеющейся симптоматики, причем данное поведение прослеживалось в большинстве случаев у лиц, злоупотребляющих ПАВ (83,3%, n=30). Проблемы с адаптацией в отделении этого контингента пациентов были связаны с выдвигаемыми неадекватными требованиями, не соотносящимися с правилами пребывания в лечебном учреждении, со своеобразием восприятия и интерпретации окружающей обстановки и происходящих событий, сохранявшейся подозрительностью, отсутствием гибкости, чувства дистанции при коммуникациях, выражением недовольства окружающими.

Постепенно в процессе проводимой психофармакотерапии пациенты становились более доступными контакту, охотнее сообщали об имевшейся ранее продуктивной психопатологической симптоматике, в части случаев высказывали отрывочные бредовые идеи преследования, отношения, не носившие стойкого характера. При этом большинство пациентов уклонялись от обсуждения неадекватного поведения в периоды ухудшения психического состояния и прохождения принудительного лечения либо давали своеобразные, паралогичные объяснения. Сохраняли актуальность различной степени выраженности аффективные нарушения. Критические способности осознания болезни либо отсутствовали (43,1%, n=28), либо носили частичный (50,8%, n=33), реже формальный (6,2%, n=4) характер. Отношение к совершенному правонарушению имело иррациональный характер со своеобразной интерпретацией событий, внешнеобвиняющими высказываниями, объяснением совершения общественно опасного поступка своими убеждениями либо формальным согласием («оступился», «поступил неправильно», «совершил ошибку»). У незначительной части респондентов наблюдалось формирование критической оценки совершенного ООД с переживанием произошедшего и возникновением субдепрессивного состояния. Следует отметить, что для пациентов с шизофренией, сочетающейся с болезнями зависимости, в большинстве случаев были характерны склонность к диссимуляции имеющейся симптоматики психического расстройства (83,3% n=30), отсутствие критики к заболеванию (50% n=18) и совершенному правонарушению (47,2%, n=17).

Распространенными проявлениями негативной симптоматики были пассивность, безынициативность, жалобы на чувство усталости, различные неприятные ощущения, эмоциональная уплощенность и неадекватность, парадоксальность эмоционального реагирования, аутизация. Пациенты отказывались участвовать в трудовой деятельности, реабилитационных мероприятиях, испытывали трудности в поддержании контактов с окружающими. У них выявлялись характерные нарушения мышления в виде его непоследовательности, паралогичности, соскальзываний, амбивалентности, рассуждательства.

К моменту проведения обследования в клинической картине заболевания более чем у половины респондентов преобладала негативная симптоматика (66,2%, n=43), что, помимо процессуальных особенностей заболевания, может быть обусловлено активно проводимой психофармакотерапией антипсихотическими препаратами первого поколения (типичными нейролептиками). Психическое состояние пациентов характеризовалось неполной ремиссией заболевания (60,0%, n=39) либо её отсутствием (40,0%, n=26). Проявления психопатоподобного синдрома отмечались у 10,8% (n=7), в 13,8% (n=9) случаев выявлялось их сочетание с негативной симптоматикой, в 1 (1,5%) – с невыраженными галлюцинаторно-параноидными расстройствами. У 55,4% (n=36) пациентов сохранялось патологическое влечение к ПАВ. Нарушения поведения в виде вербальной и физической агрессии по отношению к больным и медицинскому персоналу, оппозиционности и негативизма возникали в ситуациях отказа в прекращении принудительного лечения, при изменении схемы проводимой психофармакотерапии, конфликтах с окружающими и сопровождались бурными кратковременными аффективными реакциями. Существенные нарушения режима отделения в начальном периоде принудительного лечения наблюдались в 26,2% (n=17) случаев, у 10,8% (n=7) респондентов нарушение правил отмечалось в течение последнего года до момента обследования, в 4,6% (n=3) случаев нарушения режима отделения сохранялись в течение всего периода исполнения принудительных мер медицинского характера.

Согласно результатам психологического обследования, у большинства пациентов выявлялись аффективная ригидность (75,4%, n=49), экстернальный локус контроля, характеризующийся преимущественно внешнеобвиняющими способами реагирования (89,2%, n=58), а также выраженный эгоцентризм (80%, n=52), завышенная самооценка (69,2%, n=45), что в совокупности оказывало влияние на нарушение регуляции поведения.

Существенным моментом в достижении положительного эффекта от проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий и соответственно стабилизации психического состояния является формирование комплаенса с пациентом. Установлено, что в 67,7% (n=44) случаев удавалось достигнуть незначительной приверженности к лечению и лишь в 6,2% (n=4) комплаентность можно было оценить как умеренную. Это было обусловлено рядом обстоятельств: наличием побочных эффектов от приема психофармакотерапии, убежденностью в неблагоприятном воздействии лекарственных препаратов на организм, отсутствием критической оценки своего психического состояния, болезненной подозрительностью, отсутствием доверия к врачам и медицинскому персоналу.

Следует отметить недостаточность в период принудительного лечения психотерапевтической и психокоррекционной работы с пациентами, что затрудняло достижение целей его применения. Медицинский персонал сталкивался со сложностями установления доверительных отношений с больными при попытке их вовлечения в процесс психосоциальной реабилитации. Как следствие, у значительной части респондентов (73,8%, n=48) эффективность комплекса лечебных мероприятий была ограниченной, а в 24,6% (n=16) случаев использованная терапия фактически не приводила к улучшению психического состояния и снижению степени общественной опасности.

В целом результаты клинической оценки свидетельствуют о наличии отличительных особенностей у контингента больных шизофренией с дисрегуляцией поведения, сопровождающейся общественной опасностью. К таковым характеристикам относятся раннее начало болезненного процесса с дебютом заболевания преимущественно в подростковом возрасте, длительный непрерывный характер его течения с преобладанием негативной симптоматики и склонностью к диссимуляции. Своеобразие восприятия и интерпретации окружающей обстановки и происходящих событий с сохранением подозрительности, отсутствием гибкости, чувства дистанции при коммуникациях, выражением недовольства окружающими приводило к сложностям адаптации к социуму.

В соответствии с целью проводимого исследования отдельным его сегментом являлось выявление клинико-психопатологических особенностей состояния респондентов в период совершения общественно опасных действий. Как уже было сказано выше, преимущественному большинству пациентов был установлен диагноз параноидной формы шизофрении. Несмотря на нозологическую специфику, значительная часть из них при совершении правонарушения не находилась в психотическом состоянии. Доминирующим по распространенности в указанный период был психопатоподобный синдром (64,6%, n=42), сочетавшийся в 12,3% случаев (n=8) с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой. Совершение правонарушения было обусловлено наличием продуктивной психопатологической симптоматики в виде галлюцинаций и бреда лишь в 16,9% (n=11) случаев. Паранойяльный синдром выявлялся у 1,5% (n=1) респондентов и сопровождался в 3,1% (n=2) случаев психопатоподобной симптоматикой.

При этом следует отметить, что 46,2% (n=30) больных в момент совершения противоправных действий находились в состоянии опьянения: алкогольном – 27,7% (n=18), наркотическом – 12,3% (n=8), а также смешанном (алкогольном и наркотическом) – 6,2% (n=4).

Согласно данным психометрической методики BPRS, в исследовательской группе пациентов зарегистрированы высокие показатели, соответствующие градациям: «умеренно выражено», «выражено» и «сильно выражено» по 3 пунктам: эмоциональный уход в себя (29,2%, 23,1%, 30,8% соответственно), распад мыслительных процессов» (33,8%, 46,2%, 10,8%), отказ от сотрудничества (24,6%, 18,5%, 16,9%). По результатам данной методики чувство вины у респондентов в преобладающем большинстве случаев (96,9%) отсутствовало. Полученные данные подтверждают выявленные особенности клинической картины в виде нарастающей дефицитарности с эмоциональной измененностью, неадекватностью и парадоксальностью реагирования, отсутствием эмпатии и чувства вины.

Результаты психометрии по методике СОРОП представлены в таблице 1. Их величины свидетельствуют о сохранении высокого уровня потенциальной общественной опасности респондентов, выраженность которой имела максимальные значения у контингента лиц с коморбидными болезнями зависимости.

Таблица 1. **Результаты оценки потенциальной общественной опасности респондентов с применением методики СОРОП**

Показатель	СОРОП, общий балл			Статистическая значимость различий
	Me	Q1 – Q3	Абс., %	
Коморбидная зависимость от ПАВ	87,00	75,75 – 93,25	36, 55,4%	p<0,001*
Без коморбидности от ПАВ	60,00	35,00 – 69,00	29, 44,6%	
СОРОП клинический блок, оценка в баллах				
Коморбидная зависимость от ПАВ	44,00	44,00 – 46,00	36, 55,4%	p<0,001*
Без коморбидности от ПАВ	33,00	33,00 – 33,00	29, 44,6%	

Примечание. Статистическая значимость различий: * – p<0,001.

Актуальное значение для определения ведущего вектора лечебно-реабилитационной и профилактической работы имеют выявление и правильная квалификация психопатологического механизма ранее совершенного ООД. Данные механизмы традиционно подразделяются на продуктивно-психотические и негативно-личностные [11] в зависимости от характеристики клинических проявлений заболевания, определивших совершение противоправного деяния в состоянии невменяемости. Проведенный ретроспективный клинический анализ позволил установить специфику такого рода механизмов применительно к изучаемому контингенту. Определено, что период, предшествовавший совершению правонарушений, характеризовался наличием полиморфной симптоматики как психотического, так и непсихотического характера: в виде бредовых переживаний с аффективной заряженностью, сопровождавшихся агрессивными тенденциями, императивных галлюцинаций, психопатоподобных состояний с повышенной возбудимостью и конфликтностью, учащением употребления ПАВ, расторможенностью влечений с асоциальной направленностью, нонкомплаентностью.

При анализе психопатологических механизмов ООД использовалась авторская классификация М.М. Мальцевой, В.П. Котова (1995) [12]. Установлено преобладание трех вариантов: продуктивно-психотический механизм с бредовой мотивацией (30,8%, n=29), негативно-личностный механизм по типу эмоциональной бесконтрольности (32,3%, n=21), негативно-личностный механизм с доминированием патологии влечений (36,9%, n=24). Механизмы общественной опасности характеризовались специфической дисрегуляцией поведения пациентов с различиями в степени нарушения его мотивированности, продуктивности, произвольности и гибкости. Кроме того, значительное число лиц, совершивших правонарушение по негативно-личностным механизмам, ранее статистически значимо (p=0,026) чаще перенесли неоднократные ЧМТ (51,1%, n=23), в отличие от больных, совершивших ООД по продуктивно-психотическому механизму (11,1%). Социальная адаптация респондентов характеризовалась материальной и жилищной необеспеченностью и связанной с ней невозможностью удовлетворения личных, физических, духовных и иных потребностей в 100% случаев у совершивших ООД по негативно-личностному механизму с преобладанием патологии влечений. В то время как больные, совершившие ООД по продуктивно-психотическому механизму, статистически значимо (p=0,028) реже имели подобные социальные проблемы (75%). Нарушения поведения в детском и подростковом возрасте, тенденция к ведению асоциального образа жизни (отсутствие работы, трудового стажа, учебы, занятости), большая частота противоправных действий в анамнезе также были более характерны для лиц, совершивших ООД по негативно-личностным механизмам (p=0,05; p=0,008).

При продуктивно-психотическом механизме совершения ООД у респондентов имелись достаточно стойкие психические расстройства с систематизированными бредовыми идеями преследования, воздействия, отношения, величия, особого значения, сочетавшимися со слуховыми обманами восприятия комментирующего, угрожающего, императивного характера, сопровождавшимися тревогой, страхом, состояниями психомоторного возбуждения. Постепенная генерализация параноидных переживаний с бредовой убежденностью в угрозе жизни, усиление эмоциональной напряженности приводило пациентов к постоянной готовности проявления вербальной и физической агрессии преимущественно в отношении лиц из ближайшего окружения, что позволяет отнести данные действия к активному варианту бредовой защиты.

Следующее наблюдение является иллюстрацией продуктивно-психотического механизма совершения ООД.

Случай 1. *Пациент Б., 29 лет, состоит под наблюдением психиатра с диагнозом «шизофрения». Наследственность отягощена алкоголизмом матери. Особенностей раннего развития не наблюдалось. По характеру формировался слабовольным, неуверенным, чувствительным, поддающимся влиянию других, склонным к раздражительности. С подросткового возраста стал более замкнутым, вспыльчивым, проявлял агрессию к неодушевленным предметам, начал эпизодически употреблять алкоголь, каннабиноиды в компании сверстников, пропускал занятия в школе. После окончания школы обучался в различных колледжах, но отчислялся по причине пропусков занятий. В период срочной военной службы был комиссован в связи с тревожно-депрессивной, ипохондрической симптоматикой. С 2019 г. изменилось психическое состояние: нарушился сон, возникли тревога, аффективные колебания с приступами возбуждения, стал конфликтовать с матерью, употреблял наркотические средства (гашиш, спайс, амфетамин). В ходе очередной ссоры нанес матери ножевое ранение, проходил лечение в психиатрической больнице, где выявлялись галлюцинаторная симптоматика, бредовые идеи преследования, отношения применительно к матери, амбивалентность, непоследовательность суждений, разорванность мышления, нарушения эмоционально-волевой сферы, отсутствие критики к своему состоянию и совершенному поступку. Несмотря на проводимое в последующем амбулаторное лечение, наблюдалось ухудшение психического состояния с возобновлением бредовых идей отношения, преследования. В 2020 г. повторно нанес ножевое ранение матери, находился на лечении в психиатрической больнице, где выявлялись продуктивная симптоматика, колебания настроения. В обоих случаях к уголовной ответственности не привлекался.*

Дальнейшее развитие заболевания характеризовалось галлюцинаторно-бредовой симптоматикой (слышал «голоса в голове», видел «животное на месте куска мяса», высказывал бредовые идеи преследования, отношения). В 2022 г. совершил убийство матери (нанес 8 ножевых ранений). В ходе расследования была проведена судебно-психиатрическая экспертиза, вынесены экспертные рекомендации о назначении принудительных мер медицинского характера в медицинской организации, оказывающей психиатрическую помощь в стационарных условиях, специализированного типа.

Результаты клинического анализа свидетельствуют о том, что при совершении правонарушений по негативно-личностным механизмам распространенным провоцирующим фактором являлась неблагоприятная ситуация, возникшая помимо желания больного либо обусловленная его поведением. Как правило, в ситуации конфликта при отсутствии ресурсов к критической оценке, прогнозу хода событий и их последствий, достаточных интеллектуальных, эмоциональных и волевых функций пациенты не могли использовать сдерживающие механизмы и противостоять неблагоприятным средовым воздействиям. При этом в большинстве случаев прослеживалось нивелирование наблюдавшейся ранее продуктивной симптоматики, преобладающими в клинической картине заболевания были повышенная аффективная возбудимость, нарушение самоконтроля с психопатоподобным поведением. Постепенное нарастание дефицитарности в процессе течения заболевания, проявлявшееся эмоциональной измененностью, ангедонией и асоциальностью, снижением волевых побуждений, наряду с когнитивным дефицитом, склонностью к употреблению алкоголя, снижали критические и прогностические способности, адекватную оценку фрустрирующей ситуации.

В качестве примера можно привести случай совершения ООД по негативно-личностному механизму по типу эмоциональной бесконтрольности.

Случай 2. *Пациент В., 65 лет, состоит под наблюдением психиатра ПНД по поводу остаточной шизофрении. Наследственность психопатологически не отягощена. В детстве отличался возбудимостью, грубостью, неусидчивостью с возникновением в школьный период трудностей в усвоении программы, психопатоподобного поведения с проявлением агрессии, склонностью к совершению правонарушений, злоупотреблению алкоголем. В последующем наблюдалось изменение психического состояния с возникновением бредовых идей преследования, воздействия, слуховых обманов восприятия угрожающего и комментирующего характера, зрительных галлюцинаций, сопровождавшихся нарушениями ассоциативных процессов, эмоционально-волевых функций. В связи с этим неоднократно проходил лечение в психиатрическом стационаре. На протяжении последних 5 лет продуктивная симптоматика не обнаруживалась.*

Употребление алкоголя провоцировало злобность, конфликтность и вспышки агрессии. В состоянии трезвости на первый план выступали апатоабулические расстройства: избегал общения с окружающими, не следил за внешним видом, был вялым и бездеятельным. В 2020 г. употреблял алкоголь совместно с соседом. В результате негативной оценки и оскорблений в свой адрес возмутился, стал раздражительным, нанес удар ножом в область шеи, на следующий день отчленил от трупа голову и верхние конечности, которые выбросил в мусорный контейнер, продолжал находиться в квартире и употреблять алкоголь, не обращая внимания на оставшуюся часть трупа, пока не прибыли сотрудники полиции.

Определено, что при совершении правонарушений по негативно-личностным механизмам с доминированием патологии влечений у респондентов наблюдались психопатологические расстройства, эмоционально-волевые нарушения, изменяющие сферу влечений и поведение. Происходила трансформация мотивов и моральных ценностей. Это, как правило, проявлялось бродяжничеством, попрошайничеством, гиперсексуальностью. При этом больные сами создавали обстоятельства, способствующие совершению ООД. В некоторых случаях проявлялись критические способности к неправильному поведению, нарушению влечений, но пациент не мог справиться с ними в силу недостаточности волевых функций, склонности к импульсивности и немедленному удовлетворению потребностей.

Таким образом, в исследуемой группе выявлено преобладание негативно-личностных механизмов совершения ООД, основой которых являлась дефицитарная симптоматика с выраженными нарушениями эмоциональной и волевой сфер, изменением влечений и поведения при снижении вплоть до отсутствия критического осмысления и прогноза последствий совершаемых действий. Доля продуктивно-психотических механизмов составляла 30,8% в их структуре, следовательно примерно 70% ООД были совершены лицами с шизофренией вне психоза. Ведущим при этом являлся психопатоподобный синдром. Респонденты, совершившие правонарушение по негативно-личностным механизмам, неоднократно переносили ЧМТ, имели многолетнюю противоправную активность и раннее её начало. Для них были характерны низкая материальная и жилищная обеспеченность с тенденцией к ведению асоциального образа жизни, наличие расстройств поведения в детском и подростковом возрасте. По этим параметрам имелись статистически значимые различия с категорией респондентов, совершивших ООД по продуктивно-психотическому механизму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате обсервационного исследования больных шизофренией с дисрегуляцией поведения, совершивших ООД, установлена высокая распространенность наследственной отягощенности и патологии раннего развития, неоднократно перенесенных экзогенных вредностей, приводящих к церебрально-органическому поражению. Определено преобладание в преморбидном периоде эмоционально неустойчивых черт характера с асоциальной направленностью поведения, ранним началом употребления ПАВ. Распространенными психологическими особенностями этого контингента были аффективная ригидность, экстернальный локус контроля с преимущественно внешнеобвиняющими способами реагирования, выраженный эгоцентризм, завышенная самооценка. Дебют психического расстройства в основном приходился на подростковый возраст. Его течение носило длительный непрерывный характер с нарастанием негативной симптоматики, отличительными характеристиками которой являлись эмоциональная измененность и неадекватность, парадоксальность реагирования, ангедония, отсутствие эмпатии, асоциальность. Указанные параметры оказали влияние на специфику и выраженность нарушений регуляции поведения. Имевшиеся у больных сложности адаптации определялись своеобразием восприятия, интерпретации окружающей обстановки и происходящих событий, подозрительностью, отсутствием гибкости и чувства дистанции при коммуникациях, выражением недовольства окружающими. Характерными для них были проявления оппозиционности и негативизма, вербальной и физической агрессии к окружающим, сопровождавшиеся бурными кратковременными аффективными реакциями, склонность к диссимуляции.

Определено преобладание трех вариантов психопатологических механизмов совершения ООД: продуктивно-психотический механизм с бредовой мотивацией, негативно-личностный механизм по типу эмоциональной бесконтрольности, негативно-личностный механизм с доминированием патологии влечений. Указанные механизмы характеризовались специфической дисрегуляцией поведения пациентов с различиями в степени нарушения его мотивированности, продуктивности, произвольности и гибкости. Установлено, что порядка 70% ООД были совершены лицами с шизофренией вне психоза, при этом ведущим был психопатоподобный синдром. Результаты обследования и клинического наблюдения респондентов позволяют прийти к заключению о недостаточности объема проводимой психосоциальной терапии и реабилитации потребностям этого контингента лиц. Его несоответствие клиническим особенностям пациентов затрудняет достижение целей принудительного лечения.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения генеза и характеристик дисрегуляции поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Важным

результатом таких исследований является выявление специфических механизмов общественной опасности, знание которых необходимо для разработки междисциплинарных алгоритмов медицинского вмешательства, основанных на принципах персонифицированной медицины.

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 тем НИР учреждений. Настоящая публикация подготовлена в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России по теме: «Разработка объективных инструментальных методов экспертной оценки способности осознавать юридически значимые ситуации и руководить своими действиями у лиц с психическими расстройствами с выделением клинических, психологических и психофизиологических механизмов дисрегуляции поведения и общественной опасности».

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 Локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 44/1 от 20.05.2024 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Vries Robbe M, de Vogel V, Douglas KS. Risk factors and protective factors: a two-sided dynamic approach to violence risk assessment. J. Forensic Psychiatry Psychol. 2013;24:440-457. doi: 10.1080/14789949.2013.818162.
2. Макушкина О.А. Оценка риска общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами. Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 3. С. 49-55. Makushkina OA. Risk assessment of socially dangerous behavior of persons with mental disorders. Social and Clinical Psychiatry. 2017;27(3):49-55 (in Russian).
3. Диденко А.В. Программа контроля импульсивного поведения и гнева в рамках комплексной реабилитации осужденных с личностной патологией в местах лишения свободы. Медицина: новое в теории и клинической практике: Материалы научно-практ. конф. с международным участием. Тюменский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 35-36. Didenko AV. Program for control of impulsive behavior and anger within the framework of complex rehabilitation of convicts with personality pathology in places of deprivation of liberty. Medicine: new in theory and clinical practice: Materials of the scientific and practical conference with international participation. Tyumen Medical Journal. 2011; 2:35-36 (in Russian).
4. Vazsonyi AT, Mikuška J, Kelley EL. It's time: A meta-analysis on the self-control-deviance link. J Crim Justice. 2017;48(1):48-63. doi: 10.1016/j.jcrimjus.2016.10.001.
5. Malouf ET, Schaefer KE, Witt EA, Moore KE, Stuewig J, Tangney JP. The brief self-control scale predicts jail inmates' recidivism, substance dependence, and post-release adjustment. Pers Soc Psychol Bull. 2014 Mar;40(3):334-47. doi: 10.1177/0146167213511666. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24345712; PMCID: PMC4485378.
6. Попов С.Н. Сравнительный анализ клинико-криминологических характеристик пациентов с органическими психическими расстройствами и больных шизофренией, совершивших повторные общественно опасные деяния. Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 4. С. 67-71. Popov SN. Comparison of clinical and criminological features of patients with organic mental disorders and schizophrenia who committed repeated socially dangerous acts. Doctor.Ru. 2022;21(4):67-71 doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-67-71 (in Russian).
7. Лысенко Н.Е., Белякова М.Ю. Особенности дизрегуляции поведения у женщин, совершивших общественно опасные действия. Сибирский психологический журнал. 2022. № 83. С. 204-222. Lysenko NE, Belyakova MYu. Features of behavior dysregulation in women having committed socially dangerous acts. Siberian Journal of Psychology. 2022;83:204-222. doi: 10.17223/17267080/83/11 (in Russian).
8. Останков С.Б., Каменева А.И., Большанин А.В. Клинико-психологические предикторы риска совершения общественно опасных действий у лиц, страдающих шизофренией. Актуальные проблемы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. Материалы Всерос. научно-практ. конф. с международным участием, посвящ. памяти проф. А.В. Погосова (с использованием дистанционных технологий) / под ред. В.А. Липатова. Курск, 2022. С. 25-28. Ostankov SB, Kameneva AI, Bol'shanin AV. Clinical and psychological predictors of the risk of committing socially dangerous actions in people suffering from schizophrenia. Current problems of psychiatry, narcology and medical psychology. Materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the memory of Professor AV Pogosov (using remote technologies). VA Lipatov, ed. Kursk, 2022:25-28 (in Russian).
9. Ешимбетова С.З., Чембаев Б.Р. К вопросу о психопатологических механизмах при совершении тяжких общественно опасных действий больными шизофренией. Независимый психиатрический журнал. 2015. № 1. С. 60-64. Eshimbetova SZ, Chembayev BR. On the question of psychopathological mechanisms in committing the serious socially dangerous acts by patients with schizophrenia. Independent Psychiatric Journal. 2015;1:60-64 (in Russian).

10. Чембаев Б.Р., Ешимбетова С.З. О взаимосвязи клинической картины и психопатологических механизмов при совершении больными шизофренией тяжких общественно опасных действий. Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 4. С. 536-542. Chembayev BR, Eshimbetova SZ. Relationship of clinical presentation and psychopathological mechanisms during committing the grave socially dangerous acts by schizophrenic patients. Kazan Medical Journal. 2015;96(4): 536-542. doi: 10.17750/KMJ2015-536 (in Russian).
11. Мальцева М.М. Психопатологические механизмы общественно опасных действий больных с психическими расстройствами. Руководство по судебной психиатрии: Практическое пособие. М.: ООО Изд-во ЮРАЙТ, 2021. С. 213-226. Mal'tseva MM. Psychopathological mechanisms of socially dangerous actions of patients with mental disorders. Handbook of Forensic Psychiatry: a practical guide. Moscow: Publishing House YURAYT, 2021:213-226 (in Russian).
12. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных. М.: Медицина, 1995. 256 с. Mal'tseva MM, Kotov VP. Dangerous actions of mentally ill persons. Moscow: Medicine Publishing House, 1995:256 (in Russian).

Поступила в редакцию 30.07.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Макушкина Оксана Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код 7676-1630. SPIN-код РИНЦ 7676-1630. ResearcherID A-5403-2016. Author ID РИНЦ 6507555142. ORCID iD 0000-0002-9081-8257.

Фролова Александра Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код 5959-0247. ResearcherID AAH-3565-2020. Author ID РИНЦ 1040067 ORCID iD 0000-0002-6358-5718. frolova.a@serbsky.ru

Леурда Елена Валентиновна, младший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 6713-5259. ResearcherID AAS-2620-2021. Author ID РИНЦ 1113182. ORCID iD 0000-0001-9707-4118. elenaleurda@gmail.com

Шарабидзе Нино Гурамовна – младший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. Author ID РИНЦ 987285. ResearcherID HJB-0179-2022. ORCID iD 0000-0001-9237-9975. sharabidze.n@serbsky.ru

✉ Макушкина Оксана Анатольевна, makushkina@serbsky.ru

UDC 616.895.8|465ˣ18/ˣ60|:344.681:316.624.2

For citation: Makushkina O.A., Frolova A.V., Leurda E.V., Sharabidze N.G. Clinical aspects of behavioral dysregulation in individuals with schizophrenia who have committed socially dangerous acts. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 36-46. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-36-46

Clinical aspects of behavioral dysregulation in individuals with schizophrenia who have committed socially dangerous acts

Makushkina O.A., Frolova A.V., Leurda E.V., Sharabidze N.G.

FSBI "V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology"
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Kropotkinsky Lane 23, 119034, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The social danger of persons with mental disorders is characterized by a high prevalence of serious offenses and a significant rate of their repetition. At the same time, the problem of behavioral dysregulation in this category of patients with determination of its genesis and characteristics for prevention of repeated offenses has not been previously studied. **Objective**: to study the genesis of behavioral dysregulation in patients with schizophrenia who have committed socially dangerous acts (SDA). **Materials**. An observational descriptive study was conducted on the basis of State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Psychiatric Hospital No. 2 named after

V.I. Yakovenko". The examined patients (n=65) aged 18-60 years (mean age – 38±10 years) with behavioral dysregulation, diagnosed with schizophrenia (F20) according to ICD-10, undergoing compulsory treatment after committing SDA. **Methods**: clinical-psychopathological, psychometric (using the Brief Psychiatric Rating Scale, the Structured Assessment of the Risk of Dangerous Behavior) method. Collection, adjustment, and systematization of the initial information were carried out in Microsoft Office Excel 2019. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.26. **Results**. The characteristics of this contingent were as follows: high prevalence of hereditary burden and pathology of early development, repeated suffering from exogenous harm leading to cerebro-organic damage; predominance in the premorbid period of emotionally unstable character traits with an asocial orientation of behavior, early onset of psychoactive substance use. The psychological characteristics of most respondents were affective rigidity, external locus of control with predominantly externally accusing methods of response, pronounced egocentrism, and inflated self-esteem. Common clinical characteristics of the disease process included: adolescence at the onset of the disease, a long continuous course with an increase in negative symptoms in the form of emotional inadequacy, paradoxical response, opposition, lack of empathy, rudeness of affective outbursts, combined with a pronounced disturbance of critical and prognostic abilities; the addition of comorbid addiction to alcohol/drugs. The predominance of three variants of psychopathological mechanisms for committing the delinquency was determined: a positive-psychotic mechanism with delusional motivation, a negative-personal mechanism of emotional uncontrollability, a negative-personal mechanism with the dominance of pathology of drives. These mechanisms were characterized by a specific dysregulation of patients' behavior with differences in disturbances of its motivation, productivity, arbitrariness and flexibility. Conclusion. The results of the study can be used to develop complex models of delinquency; algorithms for assessing the risk of its relapse; defining the prevention strategy based on the principles of personalized medicine and interdisciplinary interaction.

Keywords: schizophrenia, clinical features, behavioral dysregulation, social danger.

Received July 30, 2024 Accepted December 02, 2024

Makushkina Oksana A., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Scientific and Organizing Department, 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 7676-1630. ResearcherID A-5403-2016. Author ID RSCI 6507555142. ORCID iD 0000-0002-9081-8257.

Frolova Alexandra V., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher of the of Scientific and Organizing Department, 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 5959-0247. ResearcherID AAH-3565-2020. Author ID RSCI 1040067 ORCID iD 0000-0002-6358-5718. frolova.a@serbsky.ru.

Leurda Elena V., junior researcher of the Scientific and Organizing Department, 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 6713-5259. ResearcherID AAS-2620-2021. Author ID RSCI 1113182. ORCID iD 0000-0001-9707-4118. elenaleurda@gmail.com

Sharabidze Nino Guramovna, junior researcher of the Scientific and Organizing Department, 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 RSCI 987285. ResearcherID HJB-0179-2022. ORCID iD 0000-0001-9237-9975. sharabidze.n@serbsky.ru

✉ Makushkina Oksana A., makushkina@serbsky.ru

ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.8-008.64-055.15-055.25|465ˣ08/ˣ16|:614.253.89

Для цитирования: Шушпанова О.В., Голубева Н.И., Балакирева Е.Е., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С. Клинические особенности депрессивных расстройств в детском и подростковом возрастах. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 47-55. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-47-55

Клинические особенности депрессивных расстройств в детском и подростковом возрастах

Шушпанова О.В., Голубева Н.И., Балакирева Е.Е., Никитина С.Г., Блинова Т.Е., Шалина Н.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

РЕЗЮМЕ

Введение. Депрессивные расстройства у детей имеют высокую распространенность, но сложны в диагностике и длительное время остаются нераспознанными в силу атипичности клинической картины и маскированности депрессивной симптоматики другими психосоматическими нарушениями. В структуре депрессии у детей могут иметь место циркадность и витальные симптомы, характерные для эндогенной депрессии. В дошкольном возрасте наиболее распространены синдром дефицита внимания, тревожно-фобические расстройства, нарушение сна и аппетита, нарушение поведения в кругу семьи. Отличия клинической картины течения депрессивных расстройств и сопутствующие психические и соматовегетативные нарушения в детском возрасте требуют более детального изучения. **Цель**: изучить клинико-динамические характеристики депрессий в зависимости от возрастного периода. Оценить вариабельность типичных депрессивных симптомов, характер и выраженность коморбидных симптомов, возникающих на высоте аффективных нарушений. **Пациенты и методы**. Выборка включала две возрастные группы больных с аффективными расстройствами, находившихся на лечении в 2019-2023 гг. в детском клиническом отделении ФГБНУ НЦПЗ. Из общей выборки (n=33) в зависимости от возраста сформированы две группы: 1-я группа – 12 мальчиков и 6 девочек 8-11 лет (детский возраст, средний возраст 9±2,1 года), 2-я группа – 7 мальчиков и 8 девочек 12-16 лет (подростковый возраста, средний возраст 13±2,2 года). Для оценки выраженности депрессии применялись шкала оценки депрессии Гамильтона (HDRS), тест-опросник самооценки депрессии Бека (BDI). Статистический анализ проводился с помощью пакета Microsoft Statistic 18. Сравнение частот данных проводилось с помощью критерия Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. **Результаты**. Начало депрессивного расстройства в обеих группах больных относилось к возрасту 7-9 лет. Средние значения по психодиагностическим шкалам составили в 1-й группе: BDI – 22,7 балла, HDRS – 20,7 балла, во 2-й группе: BDI – 28,13 балла, HDRS-21 – 24,68 балла. Депрессивному эпизоду легкой степени по шкале Гамильтона соответствовало более тяжелое состояние по субъективному опроснику BDI. Коэффициент корреляции Пирсона между показателями шкал HDRS и BDI составил: 0,34 – 1-я группа, 0,95 – 2-я группа. У пациентов 2-й группы зарегистрированы ангедония с потерей удовольствия и отказом от ранее любимых занятий – 100% случаев, суицидальные замыслы (n=9, 60%), суицидальные попытки (n=3, 20%), сокрытие от родителей суицидальных мыслей (n=2, 13,3%), проявления самоповреждающего поведения и навязчивых действий (n=11, 73,3%), циркадный ритм с ухудшением состояния в утреннее время, после пробуждения (n=6, 40%). У пациентов общей клинической выборки выявлены ведущие симптомы в виде апатии и быстрой истощаемости (n=11, 35%), трудности в обучении из-за снижения обработки когнитивной информации (n=30, 90,9%), наиболее частые жалобы на дискомфорт в органах ЖКТ (100%), расстройства приема пищи в связи с потерей витальных ощущений голода, жажды, насыщения (n=7, 21,2%), нарушения ночного сна с перистальтическим смещением времени сна на дневные часы при устойчивой бессоннице в ночное время (n=12, 36,4%), церебрастенические и апатические симптомы, цефалгии без определенной локализации, головокружения, отсутствия энергии в утренние часы, что создавало впечатление тяжелой соматоневрологической болезни (n=14, 42,4%). **Заключение**. Депрессия в детском и подростковом возрастах в большинстве случаев носит маскированный характер, что связано с большей выраженностью поведенческих нарушений и соматовегетативных симптомов, церебрастенических и ипохондрических проявлений при наличии размытых клинических проявлений аффективных расстройств. В 22% случаев депрессия приобретала затяжной характер течения и имела длительный астенический выход в ремиссию с быстрой утомляемостью и истощаемостью, когнитивными нарушениями, что снижало познавательные и образовательные способности у детей и подростков.

Ключевые слова: аффективные расстройства, депрессия, детско-подростковый возраст, психические и поведенческие расстройства, соматовегетативные симптомы, самоповреждение.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства у детей, характеризующиеся высокой распространенностью, представляют сложности в диагностике и длительное время остаются нераспознанными в силу атипичности клинической картины и маскированности депрессивной симптоматики другими психосоматическими нарушениями, проявляются навязчивыми страхами, нарушениями сна и аппетита, пассивностью, стрессом из-за учебной нагрузки, подавленностью. Частота депрессивных расстройств повышается пропорционально возрасту и встречается в популяции детей до 10 лет в 1,1% случаев, 10-14 лет – в 2,8%, у подростков и молодёжи от 15 до 19 лет – в 12-25%, согласно данным ВОЗ по состоянию на май 2021 г. по оценкам разных исследователей [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. В обзоре по скринингу депрессии показана одинаковая распространенность депрессивных нарушений у детей и подростков независимо от пола обследованных [5]. С другой стороны отмечается, что за последние годы не только возросла распространенность депрессии, но и увеличились гендерные различия. Факторами депрессии выступают стресс, дисфункциональные стили совладания, негативный образ тела и нестабильная привязанность [2]. Парадоксально, но пациенты с тяжелой депрессией имеют более устойчивый ответ на фармакотерапию, чем с легкой или умеренной депрессией. Для лечения подростков с резистентной депрессией предлагается инфузионная терапия кетамином [4]. По мнению зарубежных авторов, в дошкольном возрасте наиболее распространены синдром дефицита внимания, нарушения сна и аппетита, тревожно-фобические расстройства, нарушения поведения в кругу семьи [3, 4, 5, 6, 7]. В подростковом возрасте чаще манифестирует непосредственно депрессивный аффект в виде снижения настроения, апатии, когнитивного и эмоционального снижения, раздражительности, оппозиционного поведения, идей дисморфофобического характера с чувством неполноценности и вины, аутоагрессивным и суицидальным компонентом, рядом тревожных расстройств, нарушением адаптации, витальными и ипохондрическими симптомами (утомляемость и астения, снижение аппетита или переедание, расстройства сна, соматические алгии и дисфункции) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Обследование 670 детей 2-11 лет с депрессивными расстройствами в условиях детской клинической больницы позволило выявить клинические особенности психогенной депрессии в виде слабо выраженной формы (96,4%), тревожного, тревожно-астенического, тревожно-тоскливого, астенического и тоскливого вариантов, сочетающихся с соматическими расстройствами; взаимовлияние аффективных и соматических нарушений усложняет диагностику [9].

Часто встречающимися спутниками депрессивных расстройств являются панические пароксизмы и обсессивно-компульсивные нарушения. Н.М. Иовчук [10, 11] считала, что депрессивные приступы у детей в раннем возрасте могут быть первыми предшественниками в развитии эндогенных психозов. По мнению Л.М. Барденштейна и др. [12], на инициальных этапах шизофрении выявляется наиболее высокая частота развития депрессивных симптомов. В работах отечественных авторов [12] выделены особенности депрессивных симптомов, являющихся предиктором ранних симптомов шизофренического процесса или аттенуированных психотических симптомов. В многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов описан ряд вариантов депрессивного синдрома у детей и подростков с соматопсихическими и аффективно-смешанными расстройствами: соматизированная депрессия, ангедоническая депрессия, тревожно-депрессивные состояния, включая панические пароксизмы [2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 14, 15, 16, 17, 18]. Основным признаком депрессии, отличающим соматизированную депрессию от соматического заболевания, является изменение поведения и неадекватные формы реагирования ребенка. Резкое изменение характера и поведения ребенка с учетом накопленного негативного индивидуального опыта проявляется пассивностью, безучастностью, отгороженностью, слезливостью или, наоборот, дисфорией, агрессией, оппозицией по отношению к окружающим, наличием тревоги и страхов в результате психологических травм, отсутствием клинически подтвержденной патологии со стороны внутренних органов. В структуре депрессии у детей могут иметь место циркадность и витальные симптомы, характерные для эндогенной депрессии [10, 11, 14, 15, 16, 17, 18].

Отличия клинической картины течения депрессивных расстройств и сопутствующие психические и соматовегетативные нарушения как в контингенте взрослых, так и в детском возрасте неоднократно подчеркивались многими авторами [3, 4, 5, 13], тем не менее данная проблематика требует более детального изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-динамические характеристики депрессий в зависимости от возрастного периода. Оценить вариабельность типичных депрессивных симптомов: пониженного настроения, адинами или гипердинамии, когнитивных нарушений, характер и выраженность коморбидных симптомов, таких как поведенческие нарушения, соматовегетативные, ипохондрические и аттенуированные психотические симптомы, возникающие на высоте аффективных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование является фундаментальным в рамках научно-исследовательской работы отдела детской психиатрии. Клиническая выборка включала две возрастные группы больных с аффективными расстройствами, находившихся на лечении в 2019-2023 гг. в детском клиническом отделении ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Из общей клинической выборки (n=33) в зависимости от возраста сформированы две группы: 1-я группа – 12 мальчиков и 6 девочек 8-11 лет (детский возраст, средний возраст 9±2,1 года), 2-я группа – 7 мальчиков и 8 девочек 12-16 лет (подростковый возраст, средний возраст 13±2,2 года). Следует отметить, что 48% пациентов, включенных в выборку, предпринимали повторные попытки лечения депрессии как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, после преждевременного прерывания терапии.

Критерии включения: возраст от 8 до 16 лет, установленный диагноз депрессивного расстройства, соответствующий критериям «Депрессивный эпизод» (F32) по МКБ-10. Все пациенты подписали информированное согласие на использование в терапии препаратов off-label (до 15 лет законные представители, после 15 лет сами обследуемые).

Критерии невключения: наличие текущего органического заболевания ЦНС, расстройства галлюцинаторно-бредового регистра, наличие других расстройств шизофренического спектра, наличие соматической патологии, затрудняющей исследование.

Методы: клинико-психопатологический, катамнестический, психометрический и статистический. Для оценки выраженности депрессии применялись шкала оценки депрессии Гамильтона (HDRS), тест-опросник самооценки депрессии Бека (BDI). Разделение состояний по степени тяжести в соответствии с критериями МКБ-10 основывалось на оценке количества имеющихся в клинической картине психопатологических симптомов и степени их выраженности по шкале HDRS: 0-7 баллов – норма, 8-13 баллов – легкое депрессивное расстройство, 14-18 баллов – средняя степень тяжести, 19-22 балла – тяжелая степень, более 23 баллов – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени. Субъективная оценка тяжести депрессии проводилась с использованием опросника BDI: 0-9 баллов – норма, 10-18 баллов – средняя степень тяжести, 19-29 баллов – умеренно тяжелая степень, 30-64 балла – крайне тяжелая степень.

Статистическая оценка полученные данных выполнена в лаборатории доказательной медицины и биостатистики ФГБНУ НЦПЗ и осуществлялась с помощью статистического пакета анализа Microsoft Statistic 18 после формализации и преобразования данных в электронные таблицы. Сравнение частот данных проводилось с помощью критерия Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Выраженность депрессии пациентов, включенных в выборку, составляла не менее 16 баллов по шкале депрессии Гамильтона (HDRS).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении анамнестических данных пациентов общей клинической выборки исследования выявлены следующие особенности: наследственная отягощенность эндогенными психическими заболеваниями в 24,2% случаев, в том числе шизофрения у родственников по линии отца (n=1), детский аутизм у младшего сибса (n=1), а также наличие в семейном анамнезе депрессивных расстройств (n=2), обсессивно-компульсивных расстройств и панических пароксизмов (n=2). Имели место легкие проявления осложнений перинатального периода, купировавшиеся на первом году жизни (n=25, 75,8%). На первом году жизни отмечались признаки эмоциональных нарушений раннего возраста, такие как плаксивость, тревожность, повышенная симбиотическая связь с матерью (n=16, 48,5%). Выявлен пролонгированный период грудного вскармливания – старше двухлетнего возраста (n=6, 18,2), что, вероятно, коррелировало с тревожно-депрессивными нарушениями в раннем возрасте. У трети пациентов обнаружены нарушения социализации в виде удлинения периода адаптации в детских дошкольных и школьных учреждениях с трудностями в общении со сверстниками, со снижением потребности в групповых взаимодействиях, предпочтением индивидуальных занятий и игр (n=11, 33,3%), что также свидетельствует о тревожно-депрессивной симптоматике. С редкой частотой зарегистрированы транзиторные эпизоды сверхценных игр с перевоплощениями в дошкольном возрасте от 4 до 6 лет, редуцировавшиеся без терапевтического вмешательства (n=2, 6,1%). В этом же возрасте наблюдались острые кратковременные депрессивные реакции как ответ на стрессовую ситуацию – развод родителей, смена места жительства и школы, требовавшие применения психофармакотерапии (n=7, 21,2%). При этом в ходе обследования детей не отмечалось задержки психоречевого развития, в ряде случаев развитие было диссоциированным с опережением развития речи. Как правило, компенсация имевшихся нарушений происходила к началу обучения в школе (n=26, 78,8%). Вместе с тем сохранялись трудности адаптации, сниженное настроение, повышенная плаксивость, гипердинамия, неусидчивость на уроках, невнимательность, быстрая истощаемость и утомляемость во время занятий (n=7, 21,2%). У всех обследованных пациентов отмечалось нарушение концентрации внимания.

Начало заболевания в общей клинической выборке больных относилось к возрасту 7-9 лет. Средние значения по психодиагностическим шкалам составили в 1-й группе: BDI – 22,7 балла, HDRS – 20,7 балла, во 2-й группе: BDI – 28,13 балла, HDRS-21 – 24,68 балла.

Начало заболевания соотносилось с изменениями поведения детей в возрасте 7-8 лет, типом реагирования с избеганием изменений, школьной дезадаптацией, когда на передний план выступали психопатоподобные нарушения поведения и двигательные расстройства в виде импульсивных разрушительных действий с агрессией, направленной на близких членов семьи. У больных появлялось стремление к жестоким играм и просмотру эпизодов насилия, отказы от учебы и домашних обязанностей, двигательная расторможенность, нарушение внимания. Возникали транзиторные тикозные и тревожно-фобические нарушения, ипохондрические и соматовегетативные симптомы: нарушения сна, аппетита, соматоалгии, термоневроз, диспептические явления, атопический дерматит. Аффективные феномены проявлялись в виде сниженного настроения и сопровождались фрагментарными психоэмоциональными кризами – «истериками» на фоне стрессовых ситуаций с идеями самообвинения и собственной неполноценности. Следует отметить, что депрессивное настроение у пациентов носило ундулирующий характер, при снижении выраженности аффекта больные нередко испытывали временное эмоциональное «смягчение» в виде раскаяния в своих поступках, агрессивном поведении, причины которого ранее не могли аргументировать. Ведущими симптомами являлись апатия и быстрая истощаемость (n=12, 36,4%). Из наиболее распространенных жалоб в обеих группах пациентов выявлено преобладание жалоб на дискомфорт в органах ЖКТ: тошнота, рвота, потеря аппетита, снижение вкусовых ощущений. У трети пациентов зарегистрирована избирательность в еде, частое использование острой и соленой пищи, предпочтение фастфуда обычной пище, склонность к употреблению однообразных продуктов с отказом от животных белков (n=11, 33,3%). Кроме того, имели место расстройства приема пищи в связи с потерей витальных ощущений голода, жажды, насыщения (n=7, 21,2%). На фоне изменения пищевого поведения у больных случались эпизоды парадоксального переедания с чувством переполнения, распирания и тошноты. Более чем у трети пациентов эпизоды переедания отмечались в ночное время и были вызваны нарушением суточного ритма «сон-бодрствование» (n=12, 36,4%). Были характерны нарушения ночного сна с перистальтическим смещением времени сна на дневные часы при устойчивой бессоннице в ночное время (n=12, 36,4%).

Большинство обследованных детей 1-й группы самостоятельно не высказывали жалоб на безысходность или безнадежность, чувство собственной малоценности, только при прямых вопросах соглашались, что испытывают эти чувства. При этом имели место проявления более тяжелые, выражающиеся невербально в однообразной утробной позе, скорбной мимике, тихом маломодулированном голосе (n=7, 38,9%). Чувство вины высказывали как обследованные 1-й группы (n=10, 55,6%), так и подростки 2-й группы (n=13, 86,7%). Суицидальные намерения в детском возрасте практически не отмечались, вместе с тем в рамках транзиторного расстройства имели место высказывания, что «может быть дальше жить не стоит» (n=2, 11,1%). Среди подростков 2-й группы зарегистрированы суицидальные мысли в виде замыслов (n=10, 66,7%), совершение суицидальных попыток (n=7, 46,7%). Более того, у подростков отмечались повторные суицидальные попытки (n=6, 40%). Нарушения сна с трудностью засыпания, частые ночные и ранние утренние пробуждения отмечали большинство пациентов общей выборки (n=29, 87,9%), причем с равной частотой в обеих группах. У пациентов обеих групп выявлена высокая частота (100%) соматовегетативных и желудочно-кишечных симптомов. Почти у всех больных отмечались нарушение работоспособности, снижение результативности деятельности, продуктивности и активности с идеаторной и моторной заторможенностью с большей степенью выраженности у подростков 2-й группы. У больных 1-й группы доминировала тревожная ажитация с компульсивными действиями (перебирание руками, обкусывание ногтей, манипуляция с волосами и кусание губ), суетливостью, неусидчивостью.

В общей выборке преобладали соматовегетативные и ипохондрические симптомы различной степени интенсивности (n=25, 75,8%), которые статистически значимо реже в детском возрасте и более часто в подростковом возрасте коррелировали со степенью тяжести депрессии по клиническим шкалам. Ипохондрия со сверхценной фиксацией на телесных ощущениях в подростковом возрасте отмечалась в 2 раза чаще. Симптомы дереализации-деперсонализации у детей до 11 лет отсутствовали, но появлялись в подростковом возрасте (n=7, 46,6%). Кроме того, у подростков имели место бредоподобные идеи отношения с подозрительностью в адрес окружающих (n=4, 26,7%). Критическое отношение к болезни отсутствовало у всех детей и у большинства подростков. Обсессивные и компульсивные симптомы, включая патологические привычки и ритуалы, навязчивые тревожные мысли, образы и идеи, отмечались в общей выборке без возрастных различий (n=11, 33,3%).

Встречавшееся с высокой частотой чувство вины у пациентов 1-й группы (55,6%) и 2-й группы (86,7%) имело специфические особенности. Испытываемое чувство вины быстро сменялось самооправданием себя и своих поступков, эмоциональный паттерн обвинения был перенаправлен на ближайшее окружение пациентов (члены семьи, одноклассники, преподаватели). У всех пациентов 2-й группы отмечалась ангедония с потерей удовольствия и отказом от ранее любимых занятий и увлечений, общения с близкими и друзьями. Большинство пациентов 2-й группы высказывали бредоподобные идеи отношения в адрес не только близких и членов семьи, но и случайных людей, сверстников и учителей, считая их причиной собственных неудач (n=12, 66,7%). У пациентов 1-й группы в ответ на воспитательные меры и требования родителей зачастую возникали эмоциональные кризы в виде «истерик», на высоте которых имели место физическая и чаще вербальная гетеро- и аутоагрессия (попытки ударить родителей, порча вещей, биение головой о различные предметы, укусы, угрозы убийства родных и затем себя), протестно-негативное поведение в адрес родителей (n=9, 50%).

Во 2-й группе больных часто имели место замкнутость, отгороженность и малодоступность по отношению к родителям, суицидальные мысли, идеи и планы, поиск «единомышленников»: суицидальные замыслы (n=9, 60%), совершение суицидальной попытки (n=3, 20%), сокрытие от родителей суицидальных мыслей (n=2, 13,3%). Отмечалось самоповреждающее поведение с целью снятия психоэмоционального стресса, такие эпизоды не имели суицидальной направленности. Довольно часто (n=9, 60%) наносимые самоповреждения сочетались с симптомами деперсонализации-дереализации с нарушением болевой чувствительности (по словам пациентов, «невыносимое тягостное бесчувствие»). Имела место игровая зависимость с погружением в нереальный игровой мир (n=7, 46,7%), с отказом от продуктивной деятельности и эпизодами ухода из дома (n=4, 26,7%), избеганием общения со сверстниками и членами семьи (n=11, 73,3%). У большинства подростков манифестировали и нарастали трудности в обучении (n=13, 86,7%). Циркадный ритм с ухудшением состояния в утреннее время, после пробуждения выявлен более чем у трети подростков (n=6, 40%). Вместе с тем ухудшение настроения в утренние часы выявлялось только при тщательном расспросе. В общей клинической выборке пациентов встречались церебрастенические и апатические симптомы, цефалгии без определенной локализации, головокружения, отсутствие энергии в утренние часы, что создавало впечатление тяжелой соматоневрологической болезни (n=14, 42,4%).

Как правило, состояние пациентов улучшалось во второй половине дня, что свидетельствовало о наличии циркадного ритма в клинической картине расстройства. В отличие от больных 1-й группы, во 2-й группе на первый план выходили жалобы на сниженное настроение с тревогой, апатией и психоэмоциональным истощением. При этом происходила утрата интересов, выявлялись ангедония и сужение круга общения, нарастала депрессивная аутизация, частые отказы от учебы.

Среди большинства больных 2-й группы в клинической картине депрессии происходило нарастание полиморфизма симптоматики за счет транзиторного присоединения аттенуированных психотических симптомов, в основном субпсихотического уровня: бредоподобных идей отношения, транзиторных вербальных и зрительных галлюцинаций, симптомов дереализации-деперсонализации (n=9, 60%). Содержание вербальных псевдогаллюцинаций соответствовало депрессивному аффекту, больные слышали «голоса» или звучание собственных мыслей осуждающего характера. Имели место негативные симптомы в виде редукции энергетического потенциала, расстройств апатоабулического спектра с утратой интересов и мотивации к деятельности, идеаторной и моторной заторможенностью (скованность в движениях, однообразие поз, отсроченность в реакциях). У пациентов 2-й группы депрессии носили атипичный характер, клиническая картина была маскирована особенностями онтогенетического периода, на первый план выходили патохарактерологические подростковые реакции, такие как дисморфофобия, реакции группирования и эмансипации, в ряде случаев (n=4, 26,6%) сопровождавшиеся импульсивным несистемным употреблением психоактивных веществ (алкоголь, курение), бродяжничеством и подростковым промискуитетом. Клиническая картина депрессий у больных 2-й группы характеризовалась неоднородностью, имели место как симптомы, характерные для пациентов 1-й группы с обвинением близких, так и депрессивные идеи собственной виновности с ощущением безысходности и несостоятельности.

При сравнении данных шкалы Гамильтона (HDRS) с результатами, полученными по опроснику Бека, обращали внимание следующие особенности. Анализ тяжести депрессивных эпизодов по опроснику BDI выявил определенное несоответствие между объективной и субъективной оценкой состояния. У пациентов общей выборки депрессивному эпизоду легкой степени по шкале Гамильтона соответствовало более тяжелое состояние по субъективному опроснику BDI: умеренно тяжелая степень (n=23, 69,7%) преобладала по сравнению с крайне тяжелой выраженностью депрессивной симптоматики (n=10, 30,3%).

Обнаруженное расхождение показателей психодиагностических шкал отражает, что субъективные переживания больных гораздо тяжелее, чем они демонстрируют в повседневной жизни. Это касается в первую очередь внутреннего ощущения подавленности, тоски, идей несостоятельности и вины, а также антивитальных мыслей и самоповреждающего поведения. Кроме того, обращают внимание трудности осознания и вербализации детьми 8-11 лет пониженного настроения, в особенности соотнесения своего состояния со своей же оценкой прошлого и будущего. Поэтому в оценках клинических шкал имеются показатели, статистически значимо отличающиеся в 1-й и 2-й группах. Так, коэффициент корреляции Пирсона между шкалами HDRS и BDI составил: 0,34 – у детей 1-й группы, 0,95 – у подростков 2-й группы (табл. 1).

Таблица 1. **Распределение обследованных больных по степени тяжести депрессии по шкалам HDRS, BDI**

Степень выраженности депрессии	HDRS, n (%) 1-я группа (n=18)	BDI, n (%) 1-я группа (n=18)	HDRS, n (%) 2-я группа (n=15)	BDI, n (%) 2-я группа (n=15)
Легкая	4 (22,2,1%)		1 (6,6%)	-
Средняя	10 (55,5%)	14 (77,7%)	4 (26,6%)	3 (20%)
Тяжелая и крайне тяжелая	4 (22,2%)	4 (22,2%)	10 (66,6%)	12 (80%)
Средний балл по выборке	20,7±5,4	22,7±4,3	24,68±7,2	28,13±7,9
Коэффициент корреляции Пирсона при оценке тяжести депрессии	r=0,34, p<0,05		r=0,95, p<0,05	

При анализе показателей опросника BDI также имеется ряд особенностей, связанных с возрастным восприятием собственной личности, симптомов депрессии при отсутствии внутренней картины болезни в большинстве случаев. Депрессивный аффект с ощущением безысходности и «несчастья» чаще отмечался у подростков 2-й группы. Больные сообщали о таких переживаниях, как пессимизм, невезучесть, невозможность изменить ситуацию самостоятельно. На «неудовлетворенность собой» часто указывали пациенты обеих групп, в то время как ангедония в основном отмечалась среди подростков. Чувство вины в большей степени испытывали подростки 2-й группы, среди детей 1-й группы по данным опросников чаще наблюдалось ощущение наказания. На разочарование в себе указывали подростки 2-й группы (n=9, 60%). Суицидальные мысли регистрировались только у больных подросткового возраста. Значительно чаще показатели социальной отчужденности зарегистрированы у подростков (n=12, 80%) по сравнению с детьми (n=5, 27,87%). Дисморфофобические переживания своего несовершенства имели место только в подростковом возрасте. Нарушение работоспособности было характерно для всех пациентов (100%) 2-й группы. Быстрая истощаемость и утомляемость встречались в обеих возрастных группах больных с небольшим преобладанием среди подростков. Потеря аппетита и потеря веса была более выражена у подростков (n=10, 66,7%). Плаксивость чаще наблюдалась среди детей 1-й группы (n=11, 61,1%), подростки же в большинстве случаев отмечали, что «хотели бы, но не могут плакать». Этот показатель в клиническом воплощении совпадал с проявлениями эмоционального дефицита, когда больные жаловались на равнодушие и бесчувственность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что особенности клинических проявлений депрессивных расстройств в детском и подростковом возрастах определялись как возрастом пациентов, так и длительностью течения заболевания, наличием перинатальной патологии и психопатологических нарушений раннего детского возраста, количеством субклинических эпизодов снижения настроения и тревоги в анамнезе больных, не требующих лечения. Обращает на себя внимание тяжесть психического состояния пациентов, что связано с набором в исследование пациентов, находящихся на стационарном лечении. В 75% случаев тяжесть депрессивного нарушения не была обусловлена психопатологической наследственностью, но при этом имела характерные для эндогенного заболевания признаки: аутохтонное начало, циркадный ритм, проявления ангедонии. В 48% случаев имели место тревожность и симбиотическая привязанность к матери в первые два года жизни. В дальнейшем у этих детей формировались нарушение социальной адаптации и сензитивность, высокая реактивность на триггерные раздражители, отмечались бредоподобные идеи отношения, ощущение собственной неполноценности и идеи вины. Полиморфизм клинической картины определялся не только клинической картиной аффективного расстройства, но и индивидуальным периодом онтогенеза с особенностями клинических проявлений. У части детей в раннем возрасте отмечались транзиторные эпизоды субпсихотических нарушений в виде игр с патологическим фантазированием и перевоплощением, эпизоды невротической депрессии в дошкольном возрасте, что коррелировало с тяжелым течением депрессии в подростковом возрасте и развитием аффек-

тивно-смешанного заболевания, в некоторых случаях с присоединением транзиторных аттенуированных психотических симптомов. Анализируя отдельные психические феномены, можно отметить, что нечеткая сформированность чувства вины в детском возрасте свидетельствует об аффективной незрелости детей до 12 лет. Таким образом, можно сделать вывод, что депрессия в детском возрасте чаще носит маскированный характер, что связано с большей выраженностью поведенческих нарушений и соматовегетативных симптомов, церебрастенических и ипохондрических проявлений при наличии смазанной картины аффективных расстройств. В 22% случаев депрессия приобретала черты затяжной, хуже поддавалась терапии и имела длительный астенический выход в ремиссию с быстрой утомляемостью и истощаемостью, когнитивными нарушениями (замедленность темпа мышления и снижение памяти), что нарушало обучаемость и снижало успеваемость детей и подростков.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Настоящее исследование является фундаментальным, было выполнено за счет бюджетного финансирования в рамках научно-исследовательской работы отдела детской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинкской декларации 1975 г. по вопросам медицинской этики и её пересмотренного варианта 2000 г., одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол № 314 от 21.10.2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Institute of Health Metrics and Evaluation Global Health Data Exchange (GHDx). http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b)
2. Seiffge-Krenke I. Depression bei Kindern und Jugendlichen: Prävalenz, Diagnostik, ätiologische Faktoren, Geschlechtsunterschiede, therapeutische Ansätze [Depression in children and adolescents: prevalence, diagnosis, etiology, gender differences and therapeutic approaches]. Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr. 2007;56(3):185-205. German. doi: 10.13109/prkk.2007.56.3.185. PMID: 17451150.
3. Luxton R, Kyriakopoulos M. Depression in children and young people: identification and management NICE guidelines. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2022 Feb;107(1):36-38. doi: 10.1136/archdischild-2020-320020. Epub 2021 May 10. PMID: 33972346.
4. Hazell P. Depression in children and adolescents. BMJ Clin Evid. 2009 Jan 7;2009:1008. PMID: 19445770; PMCID: PMC2907806.
5. Beck A, LeBlanc JC, Morissette K, Hamel C, Skidmore B, Colquhoun H, Lang E, Moore A, Riva JJ, Thombs BD, Patten S, Bragg H, Colman I, Goldfield GS, Nicholls SG, Pajer K, Potter BK, Meeder R, Vasa P, Hutton B, Shea BJ, Graham E, Little J, Moher D, Stevens A. Screening for depression in children and adolescents: a protocol for a systematic review update. Syst Rev. 2021 Jan 12;10(1):24. doi: 10.1186/s13643-020-01568-3. PMID: 33436094; PMCID: PMC7802305.
6. Kalinowska S, Nitsch K, Duda P, Trześniowska-Drukała B, Samochowiec J. Depresja u dzieci i młodziezy-obraz kliniczny, etiologia, terapia [Depression in children and adolescents – symptoms, etiology, therapy]. Ann Acad Med Stetin. 2013;59(1):32-6. Polish. PMID: 24734332.
7. Bennett DS, Ambrosini PJ, Kudes D, Metz C, Rabinovich H. Gender differences in adolescent depression: do symptoms differ for boys and girls? J Affect Disord. 2005 Dec;89(1-3):35-44. doi: 10.1016/j.jad.2005.05.020. Epub 2005 Oct 10. PMID: 16219362.
8. Muha J, Schumacher A, Campisi SC, Korczak DJ. Depression and emotional eating in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Appetite. 2024 Sep 1;200:107511. doi: 10.1016/j.appet.2024.107511. Epub 2024 May 23. PMID: 38788931.
9. Антропов Ю.Ф. Психогенная депрессия у детей. Психическое здоровье. 2023. Т. 18, № 1. С. 14-22. Antropov YuF. Psychogenic depression in children. Mental Health. 2023;18(1):14-22. doi: 10.25557/2074-014X.2023.01.14-22 (in Russian).
10. Иовчук Н.М. Эндогенные аффективные расстройства в детском возрасте: автореф. дис. … д.м.н. М., 1989. 47 с. Iovchuk NM. Endogenous affective disorders in childhood: dissertation abstract D. Sc. (Medicine). Moscow, 1989:47 (in Russian).
11. Иовчук Н.М. Депрессии у детей и подростков. М.: Изд-во Школа-Пресс, 1989. 80 с. Iovchuk NM. Depression in children and adolescents. Moscow: School-Press Publishing House, 1989:80 (in Russian).
12. Барденштейн Л.М., Беглянкин Н.И., Казаковцев Б.А. Клиническая психиатрия. Избранные лекции. Учебное пособие. М.: Инфра-М, 2019. 432 с. Bardenstein LM, Beglyankin NI, Kazakovtsev BA. Clinical Psychiatry. Selected Lectures. Study Guide. Moscow: Infra-M Publishing House, 2019:432 (in Russian).
13. Rice F, Riglin L, Lomax T, Souter E, Potter R, Smith DJ, Thapar AK, Thapar A. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. J Affect Disord. 2019 Jan 15;243:175-181. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.015. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30243197.
14. Гедевани Е.В. Клинико-психопатологические особенности эндогенных адинамических депрессий. Психиатрия. 2016. № 71. С. 5-10. Gedevani EV. Clinical and psychopathological features of endogenous adynamic depressions. Psychiatry. 2016;71:5-10. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2016-71-5-10 (in Russian).

15. Каледа В.Г., Омельченко М.А., Мигалина В.В. Юношеские депрессии как группа риска эндогенных психозов. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023. Т. 123, № 11-2. С. 38-45. Kaleda VG, Omelchenko MA, Migalina VV. Juvenile depression as at-risk state for psychotic disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023;123(11-2):38-45. https://doi.org/10.17116/jnevro202312311238 (in Russian).
16. Олейчик И. В. Синдром астенической несостоятельности. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. Т. 98, № 2. С. 13-19. Oleichik IV. Asthenic failure syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry. 1998;98(2):13-19 (in Russian).
17. Сергеева О.Е. Доманифестный этап юношеского эндогенного приступообразного психоза: автореф дис. … к.м.н. М., 2012. 24 с. Sergeeva OE. Premanifest stage of juvenile endogenous paroxysmal psychosis: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 2012:24 (in Russian).
18. Kovacs M, Akiskal HS, Gatsonis C, Parrone PL. Childhood-onset dysthymic disorder. Clinical features and prospective naturalistic outcome. Arch Gen Psychiatry. 1994 May;51(5):365-74. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950050025003. PMID: 8179460.

Поступила в редакцию 01.08.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Шушпанова Ольга Владимировна, к.м.н., н.с. отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447.

Голубева Наталья Ивановна к.м.н., с.н.с. отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 6534-1543. Author ID РИНЦ 687687. ORCID iD 0000-0002-1700-5292. n_golubeva@mail.ru

Балакирева Елена Евгеньевна, к.м.н., в.н.с., заведующая отделом детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 7735-2143. ResearcherID C-5777-2018. Author ID РИНЦ 705839. Author ID Scopus 8292474300. ORCID iD 0000-0002-3919-7045. balakirevalena@yandex.ru

Никитина Светлана Геннадьевна, к.м.н., с.н.с. отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». ORCID iD 0000-0002-7775-1692. SPIN-код РИНЦ 2245-7703. Author ID РИНЦ 1045664. Nikitina.svt@mail.ru

Блинова Татьяна Евгеньевна, н.с. отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». ORCID iD 0000-0001-8750-8824. Author ID РИНЦ 60583. blinova.tania2015@yandex.ru

Шалина Наталья Сергеевна, н.с. отдела детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». ORCID iD 0000-0002-2332-5591. SPIN-код РИНЦ 8220-0647. Author ID РИНЦ 1212236. shalinans@yandex.ru

✉ Шушпанова Ольга Владимировна, sertraline@list.ru

UDC 616.8-008.64-055.15-055.25|465ˣ08/ˣ16|:614.253.89

For citation: Shushpanova O.V., Golubeva N.I., Balakireva E.E., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S. Clinical features of depressive disorders in childhood and adolescence. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 47-55. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-47-55

Clinical features of depressive disorders in childhood and adolescence

Shushpanova O.V., Golubeva N.I., Balakireva E.E., Nikitina S.G., Blinova T.E., Shalina N.S.

Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Depressive disorders in children are highly prevalent, but are difficult to diagnose and remain unrecognized for a long time due to the atypical clinical picture and masking of depressive symptoms by other psychosomatic disorders. The structure of depression in children may include circadian rhythm and vital symptoms characteristic of endogenous depression. At preschool age, attention deficit syndrome, anxiety-phobic disorders, sleep and appetite disorders, and behavioral disorders within the family circle are the most common ones. The differences in the clinical picture

of the course of depressive disorders and concomitant mental and somatovegetative disorders in childhood require more detailed study. **Objective**: to study the clinical and dynamic characteristics of depression depending on the age period. To assess the variability of typical depressive symptoms, the nature and severity of comorbid symptoms that occur at the height of affective disorders. **Patients and Methods**. The sample included two age groups of patients with affective disorders who were treated in the Children's Clinical Unit of Mental Health Research Center (Moscow, Russia) between 2019 and 2023. From the total sample (n=33), two groups were formed depending on age: Group 1 – 12 boys and 6 girls aged 8-11 years (children, mean age 9±2.1 years), Group 2 – 7 boys and 8 girls aged 12-16 years (adolescents, mean age 13±2.2 years). To assess the severity of depression, the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Beck Depression Inventory (BDI) were used. Statistical analysis was performed using the Microsoft Statistic 18 package. Data frequencies were compared using the Pearson test. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$. **Results**. The onset of depressive disorder in both groups of patients occurred at the age of 7-9 years. The average values for the psychodiagnostic scales were as follows: BDI – 22.7 points, HDRS – 20.7 points in the 1st group, and BDI – 28.13 points, HDRS-21 – 24.68 points in the 2nd group. A mild depressive episode according to the Hamilton scale corresponded to a more severe condition according to the subjective BDI questionnaire. The Pearson correlation coefficient between the HDRS and BDI scales was: 0.34 for the 1st group, 0.95 for the 2nd group. In patients of the 2nd group, anhedonia with loss of pleasure and refusal of previously favorite activities was documented – 100% of cases, suicidal thoughts (n=9; 60%), suicide attempts (n=3; 20%), concealment of suicidal thoughts from parents (n=2; 13.3%), manifestations of self-injury behavior and compulsive actions (n=11; 73.3%), circadian rhythm with worsening of the condition in the morning, after awakening (n=6; 40%). In patients of the general clinical sample, leading symptoms were apathy and fast exhaustion (n=11; 35%), learning difficulties due to decreased processing of cognitive information (n=30; 90.9%), the most frequent complaints of discomfort in the gastrointestinal tract (100%), eating disorders due to the loss of vital sensations of hunger, thirst, satiety (n=7; 21.2%), nocturnal sleep disorders with peristaltic shift of sleep time to daytime hours with persistent insomnia at night (n=12; 36.4%), cerebrasthenic and apathetic symptoms, cephalgia without a specific localization, dizziness, lack of energy in the morning, which created the impression of a severe somatoneurological disease (n=14; 42.4%). **Conclusion**. In most cases, depression in childhood and adolescence is masked, which is associated with greater severity of behavioral disorders and somatovegetative symptoms, cerebrasthenic and hypochondriacal manifestations in the presence of vague clinical manifestations of affective disorders. In 22% of cases, depression acquired a protracted course and had a long asthenic exit to remission with fast fatigue and exhaustion, cognitive impairment, which reduced the cognitive and educational abilities of children and adolescents.

Keywords: affective disorders, depression, childhood and adolescence, mental and behavioral disorders, somatovegetative symptoms, self-injury.

Received August 01, 2024 Accepted December 02, 2024

Shushpanova Olga V., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447.

Golubeva Natalia I., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN- code RSCI 6534-1543. Author ID RSCI 687687. ORCID iD 0000-0002-1700-5292. n_golubeva@mail.ru

Balakireva Elena E., Cand. Sc. (Medicine), acting head of Department, lead researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 7735-2143. ResearcherID C-5777-2018. Author ID RSCI 705839. Scopus Author ID 8292474300. ORCID iD 0000-0002-3919-7045. balakirevalena@yandex.ru

Nikitina Svetlana G., Cand. Sc. (Medicine), senior researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2245-7703. Author ID RSCI 1045664. ResearcherID AAN-3145-2021. Scopus Author ID 57205876434. ORCID iD 0000-0002-7775-1692. nikitina.svt@mail.ru

Blinova Tatiana E., researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8750-8824. Author ID RSCI 60583. blinova.tania2015@yandex.ru

Shalina Natalia S., junior researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2332-5591. SPIN-code RSCI 8220-0647. Author ID RSCI 1212236. shalinans@yandex.ru

✉ Shushpanova Olga V., sertraline@list.ru

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.1:616-02:612.6.05:616-056.7:575.113.2:575.113.15:577.175.823

Для цитирования: Кибитов А.О., Шумская Д.С. Современные полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 56-65. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-56-65

Современные полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления

Кибитов А.О.[1, 2], Шумская Д.С.[1]

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

[2] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

РЕЗЮМЕ

Цель аналитического обзора – анализ современных данных геномики психических расстройств различной методологии и дизайна с фокусом на результаты, демонстрирующие важную роль механизмов воспаления в формировании и реализации генетического риска наиболее частых психических расстройств. Изучение наиболее важных современных сравнительных геномных исследований нескольких нозологических форм психических расстройств (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и депрессия) показало, что механизмы формирования генетических рисков этих нозологических форм в значительной степени связаны с различными аспектами воспаления. В то же время уровень связи и направление эффекта существенно различаются. Большинство генетических маркеров, связанных с С-реактивным белком (СРБ), являющимся важным и информативным индикатором воспалительных процессов, перекрываются с генетическими маркерами психических расстройств. Имеются генетические маркеры, ассоциированные одновременно с СРБ и психическими расстройствами, со смешанными направлениями эффекта. Обнаружен устойчивый и воспроизводимый в нескольких исследованиях причинно-следственный защитный эффект генетически детерминированного уровня СРБ в отношении риска развития шизофрении и, напротив, риск-повышающий эффект в отношении риска развития биполярного аффективного расстройства. Наряду с этим шизофрения и депрессия демонстрируют разнонаправленные геномные ассоциации с воспалением. Крайне важны опубликованные данные о значимой связи уровней СРБ с суицидальным поведением у пациентов с расстройствами настроения и с первым психотическим эпизодом, у которых генетически детерминированные высокие уровни СРБ превышают таковые у лиц с вероятностью суицидального поведения. Результаты современных полногеномных ассоциативных исследований, создание и использование полигенных шкал риска, проведение менделевской рандомизации предоставляют убедительные прямые и косвенные доказательства глубокой связи на уровне генома механизмов формирования генетического риска психических расстройств и воспаления. Использование прямого измерения основных информативных периферийных индикаторов воспалительного процесса, в частности уровня СРБ, демонстрирует широкие возможности для анализа причинно-следственных связей воспаления и психических расстройств, формирование которых происходит на геномном уровне и формирует патофизиологические феномены этиологии и патогенеза психических расстройств. Имеется ряд методологических ограничений при проведении оценки причинно-следственных связей с использованием инструментов геномики, связанных с качеством фенотипирования при оценке клинических фенотипов, а также с особенностями коллекций клинических биобанков.

Ключевые слова: психические расстройства, воспаление, полногеномные ассоциативные исследования, полигенные шкалы риска, менделевский рандомизационный анализ, геномика, генетический риск.

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства как часть обширного класса заболеваний наследственного предрасположения мультифакториального характера и полигенной природы характеризуются значительным уровнем генетического риска, во многом определяющим и общий мультифакториальный индивидуальный уровень риска развития заболевания. В рамках современной трактовки биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза

психических расстройств оценки значительного уровня генетического контроля для всех доменов модели (биологического, личностного и социального) дают веские основания считать генетический фактор важнейшим для формирования, развития и поддержания болезненного процесса [1].

В силу отсутствия возможностей изучения и анализа живого мозга человека среди обширного многообразия методов и подходов в рамках биологической психиатрии именно психиатрическая геномика способна решить две взаимосвязанные проблемы: понимание истинных механизмов этиологии и патогенеза психических расстройств и выявление информативных биологических маркеров риска развития, вариантов течения и эффективности терапии в психиатрии.

Современные широкомасштабные генетические исследования значительных когорт пациентов доказывают тот факт, что большинство психических расстройств имеют значительную долю общих генетических детерминант [2, 3]. Группа трансдиагностических исследований международного Консорциума по психиатрической геномике (Psychiatric Genomics Consortium, PGC) выявила значительный уровень генетических корреляций шизофрении с биполярным аффективным расстройством (БАР) (0,68), депрессивным расстройством (0,43) и аутизмом (0,16), а также между депрессивным расстройством, биполярным расстройством (0,47) и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (0,32) [4].

Недавно получены прямые доказательства значительного уровня единства пяти диагностических групп: шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, расстройства аутистического спектра и СДВГ с учетом степени сходства между всеми парами расстройств на нескольких уровнях анализа: однонуклеотидных полиморфизмов, генов, экспрессии генов, структурных и функциональных связей и нейровизуализации [5]. Совокупность полученных многочисленных результатов в области психиатрической геномики подтверждает мнение о том, что имеется значительное количество общих генетических вариантов для большинства психических расстройств, которые можно обозначить термином «генетическое ядро» большой психиатрии [1]. По мере изучения генетической архитектуры психических расстройств становится всё более очевидным, что «генетическое ядро» формирует базовый уровень риска развития психического расстройства, однако конкретная форма или нозология как клинический фенотип болезни в большей степени индивидуальна; вероятно, именно формирование клинического фенотипа происходит при активном участии личностного и социального доменов биопсихосоциальной модели [1].

Генетическая основа психических расстройств представляет собой сложнейшую систему множественных взаимосвязанных генетических факторов, влияние которых на риск формирования, сроки и варианты манифеста, клиническую картину, исход и ответ на терапию нуждается в количественном анализе и корректной оценке. В современной геномике сложных мультифакториальных полигенных заболеваний, к которым относятся и психические расстройства, наиболее важными инструментами для изучения генетической архитектуры, генетических маркеров риска и механизмов формирования риска являются полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Проведение GWAS с ростом объемов исследовательских выборок и совершенствованием биоинформатических технологий анализа данных в последние годы предоставляет всё больше качественных и воспроизводимых результатов.

Важным инструментом оценки уровней полигенного риска являются полигенные шкалы (оценки) риска (Polygenic risk scores, PRS). Полигенная оценка риска (PRS) или полигенная оценка (Polygenic scores, PGS) представляет собой оценку генетической предрасположенности индивидуума в виде совокупности генетических вариантов, которые увеличивают риск определенного фенотипа (признака или заболевания) [6]. PRS рассчитывается на основе профиля индивидуального генотипа и соответствующих данных GWAS и объединяет эффекты многих генетических вариантов в единое число, которое прогнозирует генетическую предрасположенность к определенному фенотипу [7]. Потенциально имеется возможность применения PRS в рамках ранней специфической профилактики психических расстройств, так как индивидуумы с высоким уровнем генетического риска могут быть идентифицированы с помощью PRS ещё на доманифестном этапе заболевания в ходе скрининга популяционных групп [8].

Еще одним важным методом, использующим результаты GWAS, является менделевская рандомизация (Mendelian randomization, MR), позволяющая оценивать направление причинно-следственных связей при моделировании различий в исходах (результатах) при оценке эффектов изменяемых (вариабельных) воздействий на основе анализа генетической изменчивости [9].

В последнее время в соответствии с GWAS, построением и анализом PRS, а также с применением MR получено значительное количество данных о том, что генетический риск психических расстройств связан с генетическими рисками значительного числа разнообразных хронических соматических заболеваний [10].

Важнейшим элементом этиологии и патогенеза соматических заболеваний, как хорошо известно, является воспаление, рассматриваемое как мощный, но часто неспецифический и транзиторный механизм патологического процесса. Очевидно, что механизмы воспаления, в достаточной степени изученные в рамках соматической медицины, с учетом значительного уровня генетического перекреста психических расстройств и соматических заболеваний, скорее всего, имеют важное значение и для механизмов формирования и реализации генетического риска психических расстройств. Системное воспаление, как полагают авторы многих работ, играет значительную роль в этиологии и патогенезе психических расстройств, в частности шизофрении [11], депрессии [12] и биполярного аффективного расстройства (БАР) [13]. Вместе с тем причинно-следственные связи и направление эффектов, а также специфичность генетических механизмов развития воспаления в отношении генетических механизмов риска психических расстройств остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных данных геномики психических расстройств различной методологии и дизайна с фокусом на результаты, демонстрирующие важную роль механизмов воспаления в формировании и реализации генетического риска наиболее частых психических расстройств.

С учетом значительной генетической общности психических расстройств в настоящем обзоре рассматриваются результаты сравнительных исследований с использованием нескольких диагностических фенотипов, а результаты изучения отдельных нозологических форм нуждаются в отдельном анализе вне рамок данного обзора.

Генетические механизмы риска психических расстройств и воспаления

На основе данных GWAS были обнаружены значимые генетические корреляции между расстройствами, связанными с иммунитетом, в рамках которых хроническое воспаление играет значительную роль, и несколькими психическими расстройствами, включая нервную анорексию, СДВГ, БАР, большую депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрению, курение и синдром Туретта. Локусы, значительно опосредующие генетические корреляции, были выявлены для шизофрении при аналитическом сопряжении с болезнью Крона, первичным билиарным циррозом, системной красной волчанкой и язвенным колитом [14]. Среди многих психических расстройств именно механизмы генетического риска шизофрении оказались взаимосвязаны с аутоиммунным механизмом воспаления.

Анализ с использованием PRS для депрессии (MDD), шизофрении (SCZ) и БАР (BD) в когорте Британского биобанка (n=367 000, UK Biobank) с оценкой ассоциации PRS с 58 воспалительными, иммунными, гематологическими, костными, сердечно-сосудистыми, гормональными, печеночными, почечными и связанными с диабетом маркерами крови выявил, что все три нозологии имеют как общие, так и различные периферические маркеры, связанные с генетическим риском, специфичным для расстройства. Из этой группы обнаружено 38 ассоциаций для MDD PRS, 32 для SCZ PRS и 20 для BD PRS с уровнями маркеров крови. Из их числа 13 (MDD PRS), 14 (SCZ PRS) и 10 (BD PRS) ассоциаций оставались значимыми после контроля факторов образа жизни. Многие из них были специфичными для каждого нозологического варианта, при этом выявлено 8 уникальных ассоциаций для MDD PRS. Несколько ассоциаций, специфичных для MDD и SCZ, были ассоциированы с иммунитетом, при этом в основном установлены ассоциации: положительные – для MDD PRS, отрицательные – для SCZ PRS. Кроме того, результаты указывают на воспалительную дисфункцию при MDD и SCZ [15]. Очевидно, что несмотря на высокий уровень общности геномных механизмов риска разных нозологий с процессами воспаления, шизофрения и депрессия демонстрируют разнонаправленные ассоциации с воспалением.

Применение PRS кардиометаболических нарушений на основе масштабных GWAS к ограниченной выборке лиц (122 участника, в том числе 86 с психозом, 36 психически здоровых) показало, что кардиометаболический генетический риск может предрасполагать некоторых обследованных с психозом к повышенному воспалению, что неблагоприятно влияет на когнитивные способности, связанные с болезнью [16].

Интерес представляет популяционное GWAS исследование минимального фенотипа «Самооценка усталости и упадка сил/утомление» в виде ответов на вопрос: «За последние две недели как часто вы чувствовали себя уставшим или у вас было мало энергии?», что релевантно для скрининга депрессии. Значимые генетические корреляции были выявлены между усталостью и индексом массы тела, С-реактивным белком, холестерином липопротеинов высокой плотности, объемом форсированного выдоха, силой хвата, HbA1c, долголетием, ожирением, самооценкой здоровья, статусом курения, триглицеридами, диабетом II типа, соотношением талии и бедер, невротизмом, вербально-числовым мышлением, а среди психиатрических фенотипов – с СДВГ, БАР, большим депрессивным расстройством и шизофренией (абсолютные размеры эффекта rg между 0,02 и 0,78).

Значимые ассоциации были выявлены между фенотипическими показателями усталости и PRS для индекса массы тела, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, ишемической болезни сердца, С-реактивного белка, HbA1c, роста, ожирения, статуса курения, триглицеридов, диабета II типа, соотношения талии и бедер, когнитивных способностей в детстве, невротизма, а среди психиатрических фенотипов – БАР, большого депрессивного расстройства и шизофрении (стандартизированные β имели абсолютные значения <0,03) [17]. Несомненно, что даже минимальный фенотип, связанный с важным симптокомплексом психического расстройства, позволяет проанализировать значительный спектр взаимосвязей разных направленностей между психическими расстройствами и широким спектром измеряемых маркеров, в том числе с маркерами, отражающими многообразие воспалительных процессов.

По данным MR на основании GWAS, шизофрения оказывала значительное причинное влияние на синдром раздраженного кишечника (СРК), важнейшим механизмом которого является хроническое воспаление, а между депрессией и СРК обнаружены двусторонние причинные связи: СРК может быть причиной депрессии, так же как и депрессия может быть причиной СРК [18]. В MR-исследовании (FinnGen, n=342 000) изучались причинно-следственные связи ряда воспалительных заболеваний с оперативными исходами (тонзиллэктомией или аппендэктомией), обусловленные хроническим и острым воспалением лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, и психических расстройств (депрессия, шизофрения, БАР, тревожное расстройство). Установлено, что между ними нет прямой причинно-следственной связи, однако была обнаружена умеренная обратная генетическая корреляция между тонзиллэктомией и некоторыми характеристиками депрессии (rg=-0,39) [19].

Недавнее MR-исследование с использованием данных сводных статистик масштабных GWAS для оценки причинно-следственных связей между 41 системным воспалительным регулятором (потенциальные биомаркеры в крови) и 7 основными психическими расстройствами, включая СДВГ, нервную анорексию (АН), расстройства аутистического спектра (РАС), БАР, большое депрессивное расстройство (БДР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и шизофрению (ШЗ), показало, что в общей сложности 15 уникальных системных воспалительных регуляторов могут быть показателями причинной обусловленности риска заболевания, включая 2 для СДВГ, 4 для АН, 2 для РАС, 2 для БДР, 2 для ОКР и 5 для ШЗ. Среди них генетически предсказанная концентрация основного фактора роста фибробластов была статистически значимо связана с АН. Кроме того, концентрации 9 системных воспалительных регуляторов может зависеть от наличия психиатрического диагноза, включая 2 для СДВГ, 2 для БАР, 3 для БДР и 2 для ШЗ [20].

Интересное исследование связи воспалительных процессов, в частности иммунного характера в результате инфекций и аутоиммунных заболеваний с шизофренией и БАР, выполнено с использованием PRS для шизофрении (SCZ) и БАР (BD), полученных на основе сводных статистик масштабных GWAS. 7 иммунных маркеров были выбраны на основе предыдущих данных о связи с тяжелыми психическими расстройствами (IL-1Ra, sIL-2R, IL-18, sgp130, sTNFR-1, APRIL, ICAM-1) и измерены в плазме крови пациентов с шизофренией (SCZ, n=732), БАР (BD, n=460) и здоровых лиц (HC, n=938). Частота инфекций различалась между всеми группами (BD>HC>SCZ, во всех случаях p<0,001), тогда как аутоиммунные заболевания оказались более частыми в группе BD по сравнению с SCZ (p=0,004) и HC (p=0,003). Маркер sIL-2R (soluble interleukin-2 receptor, рецептор к интерлейкину тип 2) был положительно связан с аутоиммунным заболеванием (p=0,001) и отрицательно связан с PRS SCZ (p=0,006), SCZ и HC; однако ассоциации представляли собой лишь небольшие изменения в разнице уровней sIL-2R между SCZ и HC [21].

Результаты исследования общих генетических основ шизофрении и БАР с 28 признаками кардиометаболических нарушений (КМ) с использованием PRS на основе крупномасштабных метаанализов GWAS и с применением MR выявили предварительные полигенные ассоциации PRS SCZ со множеством фенотипов: нарушениями метаболизма глюкозы, неблагоприятными профилями адипокинов, повышенным соотношением талии к бедрам и висцеральным ожирением, но наблюдалась обратная связь с индексом массы тела. В отношении PRS BD обнаружено несколько ассоциаций с благоприятными профилями КМ. Анализ MR показал, что SCZ может быть причинно связана с повышенным уровнем триглицеридов, а более низкий уровень глюкозы натощак может быть связан с BD. Были обнаружены многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы и биологические пути, общие для SCZ/BD с признаками КМ, некоторые из которых связаны с воспалением или иммунной системой. Авторы делают заключение о том, что пациенты с SCZ могут быть генетически предрасположены к нескольким аномалиям КМ независимо от побочных эффектов лекарств. С другой стороны, аномалии КМ при BD с большей вероятностью могут быть вторичными [22].

Полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств и уровня С-реактивного белка как простого и информативного маркера воспаления

С-реактивный белок связан не только с иммунными и кардиометаболическими нарушениями, но и с психическими расстройствами, повышенные уровни СРБ являются надежным индикатором воспаления, уровень СРБ имеет тенденцию к повышению у лиц с психическими расстройствами, в частности у пациентов с шизофренией [23], депрессией [24], БАР [25].

В одном из первых масштабных метаанализов GWAS по фенотипу уровня СРБ (n=204 402) с менделевской рандомизацией было идентифицировано 66 наборов генов, которые были организованы в 2 существенно коррелированных кластера, один из них в основном состоял из иммунных путей, а другой характеризовался метаболическими путями в печени. Среди множества сложных заболеваний менделевский рандомизационный анализ выявил причинно-следственный защитный эффект СРБ в отношении риска шизофрении и риск-повышающий эффект в отношении риска БАР [10], что вновь подчеркивает существенные различия между механизмами формирования генетического риска двух нозологий даже с учетом их значительной генетической близости и максимальных для психических расстройств показателей наследуемости (81% для шизофрении и 85% для БАР). Крупнейшее на сегодня GWAS исследование по фенотипу уровня СРБ (n=575 531) идентифицировало 266 независимых маркеров риска, из которых 211 ранее не были описаны, и 42 набора генов, связанных с уровнями СРБ ($p \leq 3{,}2 \times 10^{-6}$). Анализ экспрессии этих генов в тканях показал сильную связь генов, связанных с СРБ, с экспрессией генов печени и цельной крови. Выявлено 27 клинических исходов, связанных с генетически детерминированным уровнем СРБ, а MR-анализ подтвердил причинно-следственную связь с шизофренией, хронической обструкцией дыхательных путей и раком простаты [26].

В масштабном исследовании с помощью MR был проведен анализ причинно-следственных связей между уровнем СРБ и значительным количеством медицинских фенотипов (заболевания и симптомы) на когортах Британского биобанка (UK Biobank, 879 медицинских фенотипов) и финского биобанка (FinnGen, 821 фенотип). Генетически детерминированный СРБ был надежно связан с 15 заболеваниями в UK Biobank и с 11 заболеваниями в популяции FinnGen, в том числе с БАР, однако авторы не обнаружили перекрывающихся причинно-следственных связей между популяциями, что предполагает гетерогенные и неповторяющиеся эффекты СРБ в разных популяциях [27].

Другое исследование с использованием менделевской рандомизации продемонстрировало, что генетически повышенные уровни СРБ показали значительную потенциально защитную причинно-следственную связь с риском шизофрении, но не с БАР [28].

В недавнем масштабном исследовании изучались общие генетические основы психических расстройств и вариации уровней СРБ. GWAS для СРБ (n=575 531), БАР (n=413 466), депрессии (n=480 359) и шизофрении (n=130 644) использовались в моделях выявления причинно-следственной связи на основе полигенности, выявляемости и генетического перекрытия по всему геному. СРБ оказался в 6-10 раз менее полигенным и имел выявляемость на 1-2 порядка выше, чем психические расстройства. Большинство вариантов, связанных с СРБ, перекрывались с генетическими маркерами психических расстройств; был идентифицирован 401 генетический локус, совместно связанный с СРБ и психическими расстройствами со смешанными направлениями эффекта. Анализ обогащения наборов генов идентифицировал преимущественно наборы генов, связанных с ЦНС, для СРБ и депрессии и для СРБ и шизофрении, а также основные клеточные процессы для СРБ и БАР. Авторы полагают, что общие генетические локусы в большей степени влияют на процессы, связанные с ЦНС, чем на иммунные процессы, что может иметь значение для того, как именно можно концептуализировать причинно-следственные связи между СРБ и психическими расстройствами [29].

Важные данные о связи суицидального поведения с СРБ были получены в масштабном систематическом обзоре, включавшем 21 исследование (n=7 682, из них 7 445 с расстройствами настроения или первым психотическим эпизодом, 237 здоровых лиц). Выявлена значимая связь уровней СРБ с суицидальным поведением: уровни СРБ были выше у лиц с наличием суицидального поведения в целом ($p<0{,}001$), высокой выраженностью суицидальных мыслей ($p=0{,}010$), наличием суицидальных попыток ($p<0{,}001$), чем у лиц без признаков суицидального поведения (либо пациентов, либо здоровых лиц) [30].

ОБСУЖДЕНИЕ

Обзор наиболее важных современных сравнительных геномных исследований нескольких нозологических форм психических расстройств (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и депрессия) с фокусом на механизмы воспаления показал, что механизмы формирования генетических рисков всех нозологических форм в значительной степени связаны с различными аспектами воспаления.

В то же время уровень связи и направление эффекта существенно различаются. Большинство генетических маркеров, связанных с СРБ, перекрываются с генетическими маркерами психических расстройств, а также имеются генетические маркеры, ассоциированные одновременно с СРБ и психическими расстройствами, со смешанными направлениями эффекта. Так, именно механизмы генетического риска шизофрении оказались связаны с аутоиммунными механизмами воспаления, хотя частота аутоиммунных заболеваний выше у пациентов с БАР.

Обнаружен устойчивый и воспроизводимый в ряде исследований причинно-следственный защитный эффект генетически детерминированного уровня СРБ в отношении риска шизофрении и, напротив, риск-повышающий эффект в отношении риска БАР, при этом шизофрения и депрессия демонстрируют разнонаправленные ассоциации с воспалением. Например, шизофрения оказывала значительное причинное влияние на синдром раздраженного кишечника (СРК), а между депрессией и СРК обнаружены двусторонние причинные связи. Пациенты с шизофренией, вероятно, имеют высокий генетический риск развития кардиометаболических нарушений, в которых воспаление также играет важную роль, а подобные нарушения у пациентов с БАР, скорее всего, имеют вторичный характер без существенного генетического влияния. Анализ обогащения наборов генов идентифицировал в основном наборы генов, связанных с ЦНС, в отношении СРБ и депрессии, СРБ и шизофрении, а для СРБ и БАР – основные клеточные процессы вне ЦНС. Ассоциация геномных маркеров риска БАР и СРБ в значительной степени зависит от популяционной структуры, что может говорить о слабом уровне такой связи. Крайне важны данные о значимой связи уровней СРБ с суицидальным поведением у пациентов с расстройствами настроения или с первым эпизодом психоза, где генетически детерминированные высокие уровни СРБ были выше у лиц с наличием суицидального поведения в целом и его вариантами.

Имеется ряд методологических ограничений при проведении оценки причинно-следственных связей с использованием инструментов геномики. Одно из них связано с фенотипированием когорт, когда близкие нозологические варианты могут быть классифицированы недостаточно адекватно, что может приводить к существенным искажениям. Например, менделевское рандомизированное исследование с использованием общедоступной сводной статистики GWAS для оценки связи между СРБ и ССЗ обнаружило, что причинно-следственное влияние СРБ на риск гипертонической болезни сердца было статистически значимым, однако не выявлено значимой причинно-следственной связи между СРБ и риском инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или атеросклероза [31]. Очевидно, что в данном случае клинические фенотипы существенно связаны между собой, и формальный анализ в рамках MR может дать трудно объяснимые результаты, которые нуждаются в корректной оценке.

Другая проблема заключается в особенностях формирования выборок в рамках накопления значительных по объему когорт в системах клинических или национальных биобанков. На материале выборки (24 153 участника европейского происхождения) в Биобанке Массачусетса General Brigham (MGB) с использованием PRS для шизофрении, биполярного расстройства и депрессии, построенных на основе данных крупнейших GWAS [32], показано, что регистрируемые частоты этих расстройств на основе PRS существенно сдвинуты относительно когорт из больших популяционных исследований. При этом имеет место неслучайный отбор лиц, чьи геномные и клинические данные попадают в биобанк. Авторы справедливо полагают, что биобанки на базе больниц все чаще рассматриваются как ресурс для перевода шкал полигенного риска в клиническую практику. Поскольку эти биобанки исходят из популяций пациентов, существует вероятность смещения в оценке полигенного риска из-за чрезмерной репрезентативности пациентов с более высокой частотой взаимодействия со службами здравоохранения. Неслучайный отбор участников в добровольные биобанки может вызывать клинически значимое смещение отбора, которое может повлиять на внедрение PRS в исследования и клинические условия. По мере расширения усилий по интеграции PRS в медицинскую практику следует рассмотреть возможность распознавания и смягчения этих смещений, возможно, их необходимо оптимизировать в зависимости от контекста [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты современных полногеномных ассоциативных исследований, а также построение полигенных шкал риска и менделевской рандомизации предоставляют важные прямые и косвенные доказательства глубокой связи на уровне генома механизмов формирования генетического риска психических расстройств и воспаления. Возможность прямого измерения основных информативных индикаторов воспалительного процесса, в частности уровня С-реактивного белка, открывает широкие возможности для анализа причинно-следственных связей воспаления и психических расстройств, формирование которых происходит на геномном уровне и формирует патофизиологические феномены этиологии и патогенеза психических расстройств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024- 0012).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование обзорного характера не требует одобрения локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Филиппов Д.С., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020. № 2. С. 3-15. Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Filippov DS, Kibitov AO, Mazo GE. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for modern biomedical research. Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev. 2020;2:3-15. doi: 10.31363/2313-7053-2020-2-3-15 (in Russian).
2. Docherty AR, Moscati AA, Fanous AH. Cross-Disorder Psychiatric Genomics. Curr Behav Neurosci Rep. 2016 Sep;3(3):256-263. doi: 10.1007/s40473-016-0084-3. Epub 2016 Jul 2. PMID: 28042526; PMCID: PMC5198908.
3. Zhao H, Nyholt DR. Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. Hum Genet. 2017 Feb;136(2):263-274. doi: 10.1007/s00439-016-1755-6. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28035465.
4. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, Mowry BJ, Thapar A. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet. 2013 Sep;45(9):984-94. doi: 10.1038/ng.2711. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23933821; PMCID: PMC3800159.
5. Bourque VR, Poulain C, Proulx C, Moreau CA, Joober R, Forgeot d'Arc B, Huguet G, Jacquemont S. Genetic and phenotypic similarity across major psychiatric disorders: a systematic review and quantitative assessment. Transl Psychiatry. 2024 Mar 30;14(1):171. doi: 10.1038/s41398-024-02866-3. PMID: 38555309; PMCID: PMC10981737.
6. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. Nat Protoc. 2020 Sep;15(9):2759-2772. doi: 10.1038/s41596-020-0353-1.
7. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. Genome Med. 2020 May 18;12(1):44. doi: 10.1186/s13073-020-00742-5.
8. Martin AR, Daly MJ, Robinson EB, Hyman SE, Neale BM. Predicting polygenic risk of psychiatric disorders. Biol Psychiatry. 2019 Jul 15;86(2):97-109. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.12.015. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30737014; PMCID: PMC6599546.
9. Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, Kang H, Morrison J, Munafò MR, Palmer T, Schooling CM, Wallace C, Zhao Q, Smith GD. Mendelian randomization. Nat Rev Methods Primers. 2022 Feb 10;2:6. doi: 10.1038/s43586-021-00092-5. PMID: 37325194; PMCID: PMC7614635.
10. Ligthart S, Vaez A, Võsa U, Stathopoulou MG, de Vries PS, Prins BP, Van der Most PJ, Tanaka T, Naderi E, Rose LM, et al. Genome analyses of >200,000 individuals identify 58 loci for chronic inflammation and highlight pathways that link inflammation and complex disorders. Am J Hum Genet. 2018 Nov 1;103(5):691-706. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.09.009. PMID: 30388399; PMCID: PMC6218410.
11. Warren N, O'Gorman C, Horgan I, Weeratunga M, Halstead S, Moussiopoulou J, Campana M, Yakimov V, Wagner E, Siskind D. Inflammatory cerebrospinal fluid markers in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis of 69 studies with 5710 participants. Schizophr Res. 2024 Apr;266:24-31. doi: 10.1016/j.schres.2024.02.001. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38364730.
12. Toenders YJ, Laskaris L, Davey CG, Berk M, Milaneschi Y, Lamers F, Penninx BWJH, Schmaal L. Inflammation and depression in young people: a systematic review and proposed inflammatory pathways. Mol Psychiatry. 2022 Jan;27(1):315-327. doi: 10.1038/s41380-021-01306-8. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635789.
13. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, Barichello T. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. J Psychiatr Res. 2017 Sep;92:160-182. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.018. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28458141.
14. Tylee DS, Sun J, Hess JL, Tahir MA, Sharma E, Malik R, Worrall BB, Levine AJ, Martinson JJ, Nejentsev S, Speed D, et al. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018 Oct;177(7):641-657. doi: 10.1002/ajmg.b.32652. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30325587; PMCID: PMC6230304.
15. Sewell MDE, Jiménez-Sánchez L, Shen X, Edmondson-Stait AJ, Green C, Adams MJ, Rifai OM, McIntosh AM, Lyall DM, Whalley HC, Lawrie SM. Associations between major psychiatric disorder polygenic risk scores and blood-based markers in UK biobank. Brain Behav Immun. 2021 Oct;97:32-41. doi: 10.1016/j.bbi.2021.06.002. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34107350.

16. Zhang L, Lizano P, Guo B, Xu Y, Rubin LH, Hill SK, Alliey-Rodriguez N, Lee AM, Wu B, Keedy SK, Tamminga CA, Pearlson GD, Clementz BA, Keshavan MS, Gershon ES, Sweeney JA, Bishop JR. Inflammation subtypes in psychosis and their relationships with genetic risk for psychiatric and cardiometabolic disorders. Brain Behav Immun Health. 2022 Apr 8;22:100459. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100459. PMID: 35496776; PMCID: PMC9046804.
17. Deary V, Hagenaars SP, Harris SE, Hill WD, Davies G, Liewald DCM; International Consortium for Blood Pressure GWAS; CHARGE Consortium Aging and Longevity Group; CHARGE Consortium Inflammation Group; McIntosh AM, Gale CR, Deary IJ. Genetic contributions to self-reported tiredness. Mol Psychiatry. 2018 Mar;23(3):609-620. doi: 10.1038/mp.2017.5. Epub 2017 Feb 14. Erratum in: Mol Psychiatry. 2018 Mar;23(3):789-790. doi: 10.1038/mp.2017.70. PMID: 28194004; PMCID: PMC5822465.
18. Wang F, Liu YL, Jiang CH, Wu HY, Jin J, Sun YW, He ZX, Kang L, Fang X. Association between psychiatric disorders and irritable bowel syndrome: A bidirectional Mendelian randomization study. J Affect Disord. 2025 Jan 1;368:865-871. doi: 10.1016/j.jad.2024.09.030. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39260576.
19. Georgiou AN, Voskarides K, Zanos P, Chatzittofis A. Investigating the shared genetic basis and causal relationships between mucosa-associated lymphoid tissue inflammation and psychiatric disorders. Front Psychiatry. 2024 Apr 29;15:1379922. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1379922. PMID: 38742127; PMCID: PMC11089192.
20. Chen X, Yao T, Cai J, Fu X, Li H, Wu J. Systemic inflammatory regulators and 7 major psychiatric disorders: A two-sample Mendelian randomization study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2022 Jun 8;116:110534. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110534. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35150783.
21. Werner MCF, Wirgenes KV, Shadrin AA, Lunding SH, Rødevand L, Hjell G, Ormerod MBEG, Haram M, Agartz I, Djurovic S, Melle I, Aukrust P, Ueland T, Andreassen OA, Steen NE. Limited association between infections, autoimmune disease and genetic risk and immune activation in severe mental disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2022 Jun 8;116:110511. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110511. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063598.
22. So HC, Chau KL, Ao FK, Mo CH, Sham PC. Exploring shared genetic bases and causal relationships of schizophrenia and bipolar disorder with 28 cardiovascular and metabolic traits. Psychol Med. 2019 Jun;49(8):1286-1298. doi: 10.1017/S0033291718001812. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30045777.
23. Lestra V, Romeo B, Martelli C, Benyamina A, Hamdani N. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2022 Aug;246:175-186. doi: 10.1016/j.schres.2022.06.026. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35785580.
24. Fatemian H, Moslemi H, Hosseini Y, Moshfeghinia R. C-reactive protein (CRP) level in depressed patients with suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2024 Dec 1;366:423-433. doi: 10.1016/j.jad.2024.08.135. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39187188.
25. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, Fornaro M, Bortolato B, Croatto G, Miola A, Vieta E, Pariante CM, Smith L, Fusar-Poli P, Shin JI, Berk M, Carvalho AF. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-1β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. Brain Behav Immun. 2021 Oct;97:193-203. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.014. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34332041.
26. Said S, Pazoki R, Karhunen V, Võsa U, Ligthart S, Bodinier B, Koskeridis F, Welsh P, Alizadeh BZ, Chasman DI, Sattar N, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Jarvelin MR, Elliott P, Tzoulaki I, Dehghan A. Genetic analysis of over half a million people characterises C-reactive protein loci. Nat Commun. 2022 Apr 22;13(1):2198. doi: 10.1038/s41467-022-29650-5. Erratum in: Nat Commun. 2022 Jul 5;13(1):3865. doi: 10.1038/s41467-022-31706-5. PMID: 35459240; PMCID: PMC9033829.
27. Si S, Li J, Tewara MA, Xue F. Genetically determined chronic low-grade inflammation and hundreds of health outcomes in the UK biobank and the finngen population: A phenome-wide mendelian randomization study. Front Immunol. 2021 Jul 27;12:720876. doi: 10.3389/fimmu.2021.720876. PMID: 34386016; PMCID: PMC8353321.
28. Prins BP, Abbasi A, Wong A, Vaez A, Nolte I, Franceschini N, Stuart PE, Guterriez Achury J, Mistry V, Bradfield JP, et al. Investigating the causal relationship of c-reactive protein with 32 complex somatic and psychiatric outcomes: A large-scale cross-consortium mendelian randomization study. PLoS Med. 2016 Jun 21;13(6):e1001976. doi: 10.1371/journal.pmed.1001976. PMID: 27327646; PMCID: PMC4915710.
29. Hindley G, Drange OK, Lin A, Kutrolli G, Shadrin AA, Parker N, O'Connell KS, Rødevand L, Cheng W, Bahrami S, Karadag N, Holen B, Jaholkowski P, Woldeyohannes MT, Djurovic S, Dale AM, Frei O, Ueland T, Smeland OB, Andreassen OA. Cross-trait genome-wide association analysis of C-reactive protein level and psychiatric disorders. Psychoneuroendocrinology. 2023 Nov;157:106368. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106368. Erratum in: Psychoneuroendocrinology. 2024 Apr;162:106980. doi: 10.1016/j.psyneuen.2024.106980. PMID: 37659117; PMCID: PMC10802833.

30. Miola A, Dal Porto V, Tadmor T, Croatto G, Scocco P, Manchia M, Carvalho AF, Maes M, Vieta E, Sambataro F, Solmi M. Increased C-reactive protein concentration and suicidal behavior in people with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2021 Dec;144(6):537-552. doi: 10.1111/acps.13351. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34292580; PMCID: PMC9290832.
31. Kuppa A, Tripathi H, Al-Darraji A, Tarhuni WM, Abdel-Latif A. C-Reactive protein levels and risk of cardiovascular diseases: A two-sample bidirectional mendelian randomization study. Int J Mol Sci. 2023 May 23;24(11):9129. doi: 10.3390/ijms24119129. PMID: 37298077; PMCID: PMC10252732.
32. Lee YH, Thaweethai T, Sheu YH, Feng YA, Karlson EW, Ge T, Kraft P, Smoller JW. Impact of selection bias on polygenic risk score estimates in healthcare settings. Psychol Med. 2023 Nov;53(15):7435-7445. doi: 10.1017/S0033291723001186. Epub 2023 May 25. PMID: 37226828.

Поступила в редакцию 04.07.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Кибитов Александр Олегович, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения геномики психических расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий лабораторией клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им А.В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID iD 0000-0002-8771-625X. Author ID Scopus 9739331800. ResearcherID R-5872-2016. Author ID РИНЦ 341470. SPIN-код РИНЦ 3718-6729.

Шумская Диана Сергеевна, м.н.с. отделения геномики психических расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0009-0009-2859-8626. Author ID Scopus 58884043600. ResearcherID JDC-7468-2023. Author ID РИНЦ 1239836. SPIN-код РИНЦ 3612-3989. shumskaya.diana@yandex.ru

✉ Кибитов Александр Олегович, druggen@mail.ru

UDC 616.89-008.1:616-02:612.6.05:616-056.7:575.113.2:575.113.15:577.175.823

For citation: Kibitov A.O., Shumskaya D.S. Modern genome-wide association studies of mental disorders: focus on the mechanisms of inflammation. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 56-65. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-56-65

Modern genome-wide association studies of mental disorders: focus on the mechanisms of inflammation

Kibitov A.O.[1, 2], Shumskaya D.S.[1]

[1] *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*

[2] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation Lev Tolstoy Street 6-8,197022, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

The objective of the analytical review is to analyze modern data on the genomics of mental disorders of various methodologies and designs with a focus on the results demonstrating the important role of inflammation mechanisms in the formation and implementation of genetic risk for the most common mental disorders. The analysis of the most important modern comparative genomic studies of several nosological forms of mental disorders (schizophrenia, bipolar disorder, and depression) showed that the mechanisms of formation of genetic risks for those nosological forms were largely associated with various aspects of inflammation. At the same time, the level of association and the direction of the effect differed significantly. Most genetic markers associated with C-reactive protein (CRP), which is an important and informative indicator of inflammatory processes, overlap with genetic markers of mental disorders. There are genetic markers associated simultaneously with CRP and mental disorders with mixed directions of effect. A stable and reproducible causal protective effect of genetically determined CRP level on the risk for developing schizophrenia and, conversely, a risk-increasing effect on the risk for developing bipolar disorder was found in several studies. In addition, schizophrenia and depression demonstrate opposite genomic associations with inflammation. Of extreme importance are the published data on a significant association of CRP levels with suicidal behavior in patients with mood disorders and with the first psychotic episode, in whom genetically determined high CRP levels exceed those in individuals with the probability of suicidal behavior. The results of modern genome-wide association studies, the creation and use of polygenic risk scores, and Mendelian randomization provide convincing direct and indirect evidence of a deep link at the genomic level between the mechanisms of formation of genetic risk of mental disorders and inflammation. The use of direct measurement of the main informative peripheral indicators of the inflammatory process, in particular the level of CRP, demonstrates broad possibilities for the analysis of cause-and-effect relationships between inflammation and mental disorders, the formation of which occurs at the genomic level and forms the pathophysiological phenomena of the etiology and pathogenesis of mental disorders. There is a number of methodological limitations in assessing the cause-and-effect relationships using genomic tools associated with the quality of phenotyping in assessing the clinical phenotypes, as well as with the characteristics of clinical biobank collections.

Keywords: mental disorders, inflammation, genome-wide association studies, polygenic risk scores, Mendelian randomization analysis, genomics, genetic risk.

Received July 04, 2024 Accepted December 02, 2024

Kibitov Alexander O., D. Sc. (Medicine), chief researcher, head of the Department of Genomics of Mental 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, head of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addictive States, A.V. Waldman Institute of Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8771-625X. Author ID Scopus 9739331800. ResearcherID R-5872-2016. Author ID RSCI 341470. SPIN-code RSCI 3718-6729.

Shumskaya Diana S., junior research fellow of the Department of Genomics of Mental 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 0009-0009-2859-8626. Author ID Scopus 58884043600. ResearcherID JDC-7468-2023. Author ID RSCI 1239836. SPIN-code RSCI 3612-3989. shumskaya.diana@yandex.ru

✉ Kibitov Alexander O., druggen@mail.ru

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616.89-008.1:615.214:616-036.8:615:065:615.034

Для цитирования: Шушпанова Т.В., Куприянова И.Е., Мандель А.И., Казенных Т.В., Новожеева Т.П., Счастный Е.Д., Перчаткина О.Э., Кисель Н.И., Украинцев И.И., Смирнова И.Н., Зайцев А.А., Селиванов Г.Ю., Васильева О.А. Влияние фармакотерапии на фармакокинетические параметры модельного субстрата антипирина – тест-свидетеля процессов элиминации ксенобиотиков в слюне у пациентов с психическими расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 66-81. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-66-81

Влияние фармакотерапии на фармакокинетические параметры модельного субстрата антипирина – тест-свидетеля процессов элиминации ксенобиотиков в слюне у пациентов с психическими расстройствами

Шушпанова Т.В.[1, 2], Куприянова И.Е.[1], Мандель А.И.[1], Казенных Т.В.[1, 3], Новожеева Т.П.[1], Счастный Е.Д.[1], Перчаткина О.Э.[1], Кисель Н.И.[1], Украинцев И.И.[3], Смирнова И.Н.[2], Зайцев А.А.[2], Селиванов Г.Ю.[4], Васильева О.А.[3]

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

[2] *Томский НИИ курортологии и физиотерапии филиал «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства»*
Россия, 634009, Томск, ул. Розы Люксембург, 1

[3] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

[4] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России»*
Россия, 196105, Санкт-Петербург, Московский проспект, 149

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лекарственные средства (ЛС), включая психотропные препараты, могут изменять активность микросомальных ферментов цитохром Р450-зависимой системы микросомального окисления (МОС) ксенобиотиков у пациента и приводить к изменению уровня ЛС за счет лекарственной интерференции, связанной с индукцией ключевых ферментов МОС, и к снижению эффективности терапии. Действие психотропных средств может в значительной степени зависеть от скорости их выведения из организма. **Цель**: оценить влияние психофармакотерапии традиционно используемых психотропных препаратов и оригинального антиконвульсанта галодифа (мета-хлорбензгидрилмочевины) на скорость метаболизма модельного субстрата антипирина (АП) в слюне у пациентов с психическими расстройствами. **Материалы и методы**. Исследование проведено в отделениях пограничных и аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН. В выборку исследования включены пациенты мужского пола с непсихотическими психическими расстройствами (n=34) и алкогольной зависимостью (n=36), средний возраст составил 42,73±4,39 года. В соответствии с диагнозом по МКБ-10 пациенты с непсихотическими психическими расстройствами были распределены по 3 группам: 1-я группа – расстройство адаптации с преобладанием других эмоций (F43.23) и расстройство адаптации со смешанным нарушением эмоций и поведения (F43.25), 2-я группа – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга (F06.61), 3-я группа – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). У пациентов с алкогольной зависимостью выставлены диагнозы: синдром зависимости от алкоголя, в настоящее время воздержание на фоне лечения (F10.232) и синдром отмены алкоголя, неосложненный (F10.302). Пациентам с непсихотическими психическими расстройствами назначали ЛС анксиолитического и нормотического действия: 1-я груп-

па – алпразолам, 2-я группа – бромазепам, 3-я группа – лития карбонат; курс терапии составил 21 день. В группу сравнения включено 20 здоровых добровольцев. Оценку влияния фермент-индуцирующего действия антиконвульсанта галодифа на ФК параметры АП проводили в слюне у здоровых добровольцев и у пациентов с алкогольной зависимостью. Определение ФК параметров АП в качестве тест-свидетеля процессов элиминации из организма пациентов и добровольцев проводили до назначения препаратов и по окончании терапии в дозе 10 мг/кг однократно натощак. Образцы слюны собирали через 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 6,0; 12,0; 24,0 часа после приема антипирина. Концентрацию антипирина определяли спектрофотометрически. Параметры фармакокинетики: период полувыведения (T1/2, ч), общий клиренс (CLt, мл/мин), площадь под фармакокинетической кривой («концентрация-время») (AUC, мкг·мин/мл) оценивали по методу Пиотровского (1986). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistika 12,0 для Windows, непараметрического λ-критерия согласия Колмогорова-Смирнова. **Результаты**. Приём алпразолама пациентами 1-й группы в дозе 0,5-1,5 мг/сут в течение 21 дня не оказывал значительного влияния на ФК параметры АП: T1/2, CLt, AUC, характеризующих функциональное состояние окислительного метаболизма в организме пациентов. Сравнение ФК параметров антипирина при приеме бромазепама в суточных дозах 6-12 мг с фоновыми показателями у пациентов 2-й группы статистически значимых различий не выявило, что свидетельствует об ускоренной элиминации антипирина в связи с проведением сопутствующей терапии. Обнаружено фоновое сокращение T1/2, увеличение CLt, снижение кривой «концентрация-время», обусловленное проводимой сосудистой, ноотропной и витаминотерапией. У пациентов 3-й группы терапия литием карбонатом в дозе 500-1000 мг не изменяла ФК параметры элиминации антипирина. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии у исследуемых психотропных ЛС в указанных дозировках влияния на активность МОС печени у пациентов всех 3 групп. В то время как назначение галодифа вызывало индукцию МОС и изменяло ФК параметры антипирина: у здоровых добровольцев – уменьшение T1/2 в 2 раза, у пациентов с алкогольной зависимостью – значительное снижение T1/2 в 5 раз, увеличение CLt, сокращение AUC, что свидетельствует об ускоренной элиминации антипирина из слюны обследуемых лиц. **Заключение**. Психофармакотерапия при назначении алпрозалама, бромазепама, лития карбоната в указанных терапевтических дозах не вызывала значимого влияния на ФК антипирина – тест-свидетеля процессов элиминации ксенобиотиков у пациентов с психическими расстройствами, что подтверждает отсутствие лекарственной фармакокинетической интерференции. Галодиф оказывал стимулирующее влияние на индукцию МОС печени у пациентов и добровольцев, значимо изменяя ФК параметры элиминации антипирина.

Ключевые слова: психические расстройства, алкоголь, алпразолам, бромазепам, лития карбонат, галодиф, биотрансформация, фармакокинетика, антипирин, печень, ксенобиотик, цитохром Р450, микросомальная система.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы анализ фармакокинетических параметров (ФК) окислительного метаболизма ЛС приобретает всё большее значение при создании, исследовании и разработке оптимальных режимов фармакотерапии лекарственными препаратами с учетом взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики в развитии фармакологических эффектов ЛС [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Целью фармакокинетических исследований ЛС является: анализ скорости и интенсивности процессов биотрансформации, путей и скорости элиминации из организма для повышения эффективности терапии. Действие психотропных средств в значительной степени может зависеть от скорости их выведения из организма.

Механизмы лекарственных взаимодействий психотропных средств связаны с процессами биотрансформации препаратов ферментами микросомального окисления (МОС) цитохромов Р450 в печени. Ксенобиотики и многие психотропные препараты подвергаются метаболизму в результате МОС, связываясь с цитохромами Р450 – первичным звеном в окислительной ферментной системе. Различные ЛС могут повышать или снижать активность микросомальных ферментов монооксидазной цитохром Р450-зависимой системы [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Изменчивость цитохрома Р450 (CYP) играет ведущую роль в метаболизме психотропных средств и подвержен изменению активности [11, 12, 13, 14]. Известно 18 семейств CYP450, из них в метаболизме ЛС наиболее активно участвуют CYP1, CYP2, CYP3, в том числе 43 подсемейства, включая CYP1A2, CYP3A4 и CYP2D6 [15].

Доля цитохрома 2D6 составляет всего 2% от всех ферментов CYP450, экспрессируемых в печени, однако он участвует в метаболизме примерно 20-25% ЛС и большинства психотропных препаратов [16]. Данный ген имеет более 100 различных аллельных вариантов [17]. Эффективный уровень ЛС в организме больного может быть изменен за счет ингибирования или стимулирования индукции ключевых печеночных ферментов [14]. Эффективность психофармакотерапии может снижаться при совместном назначении психотропных средств – индукторов микросомальных ферментов (барбитураты, рифампицин, изониазид, карбамазепин, фенитоин) в связи с усилением метаболизма препаратов [1, 12, 18, 19]. Использование психотропных препаратов, метаболизируемых CYP2D6, может потребовать корректировки дозы назначаемого препарата [20].

Фармакотерапия непсихотических психических расстройств включает различные психотропные ЛС: транквилизаторы, антидепрессанты, препараты лития [21, 22]. В целях воздействия на комплекс симптомов и быстрого достижения терапевтического эффекта используется полифармация. Однако при назначении разных препаратов могут иметь место лекарственные взаимодействия – фармакокинетическая интерференция, которая часто опосредуется микросомальной монооксигеназной ферментной системой печени, если какой-либо из препаратов, назначаемых совместно, воздействует на этот полиферментный комплекс. Для исключения подобных нежелательных взаимодействий следует учитывать влияние назначаемых психотропных ЛС на цитохром Р450-зависимый окислительный метаболизм ксенобиотиков в печени [5, 7, 9, 10, 14, 18, 23, 24, 25].

Изофермент CYP 2D6 участвует в метаболизме ЛС, экспрессируется в печени, тканях головного мозга, легких, сердце. Высокая межиндивидуальная вариабельность CYP 2D6 обусловлена генетическим полиморфизмом; описано более 100 аллелей, оказывающих различное влияние на активность данного изофермента [1]. Фермент также метаболизирует несколько эндогенных веществ, таких как гидрокситриптамины, нейростероиды, м-тирамин и п-тирамин, которые CYP2D6 метаболизирует в дофамин в мозге и печени. В гладком эндоплазматическом ретикуломе астроцитов и нейронов локализованы тканеспецифичные цитохромы Р450 [25], определяющие метаболизм лекарственных субстратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Терапевтический эффект таких препаратов и величина клиренса (скорости выведения препарата) зависят от активности, в том числе МОС мозга. Тканеспецифичные цитохромы могут изменить метаболизм ЛС, что приводит к образованию токсичных или терапевтически неактивных метаболитов. Метаболизм разных психотропных ЛС в печени человека катализируют клинически важные цитохромы CYP2D6 и CYP3A4 [11]. Показано, что цитохром CYP2D6 экспрессируется в коре головного мозга человека, в черной субстанции (Substantia nigra – группа нейронов в среднем мозге, богатых темным пигментом нейромеланином), влияя на синтез дофамина [25, 27, 28]. Выяснение роли отдельных клинически важных цитохромов Р450 мозга или общего пула цитохромов в метаболизме каждого ЛС, выявление активности и регуляции активности МОС под воздействием ингибиторов и индукторов цитохромов Р450, определение скорости образования субстрат-ферментного комплекса, скорости элиминации ЛС – всё это является главным для предсказания механизма действия ЛС в организме пациента [18, 25].

Современные исследования отражают противоречивые данные воздействия различных бензодиазепинов на активность МОС печени. Выявлено воздействие хлозепида, диазепама, клоназепама и флунитразепама на активность изофермента цитохрома Р450 2D6. На фермент-индуцирующую активность данных препаратов указывает снижение их концентрации в крови при длительном применении [19, 28, 29].

В последние годы активно изучается протективная роль микроэлементов, в частности лития, с профилактической и лечебной целью [30]. Литий обладает широким спектром биологической активности, не имеющим аналогов. Карбонат лития является «золотым стандартом» лечения аффективных расстройств. Современные исследования подтверждают нейропротекторный и нейрорегенеративный эффекты лития [31, 32, 33, 34, 35]. Литий ослабляет активность сигнальных каскадов, активируемых посредством NMDA-рецепторов [36, 37], блокирует апоптоз, защищая нейроны от глутаматной эксайтотоксичности [38]. Лития карбонат является препаратом выбора в терапии аффективных расстройств [39, 40, 41, 42]. В литературе недостаточно сведений относительно влияния соли лития на активность МОС печени. Несмотря на все положительные эффекты, препараты лития достаточно ограниченно применяются в клинической практике из-за сложностей в подборе терапевтической дозы и необходимости мониторирования его концентрации.

Использование психотропных препаратов, метаболизируемых CYP2D6, в современной клинической практике требует проведения исследований возможной фармакокинетической интерференции совместно назначаемых препаратов. Изучение динамики фармакокинетических параметров инновационного антиконвульсанта галодифа и уровень цитохром Р450-зависимой МОС печени крыс линии Вистар в дозе 100 мг/кг массы тела при различных сроках длительности введения обнаружило фермент-индуцирующие действие галодифа на МОС [9, 10].

В связи с вышеизложенным следует отметить, что важной задачей для проведения рациональной фармакотерапии при совместном назначении нескольких препаратов является определение влияния этих препаратов на функцию биотрансформации ксенобиотиков печени у пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние психофармакотерапии традиционно используемых психотропных препаратов и оригинального антиконвульсанта галодифа (мета-хлорбензгидрилмочевины) на скорость метаболизма модельного субстрата антипирина в слюне у пациентов с психическими расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделений пограничных и аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН. В исследование было включено 34 пациента с непсихотическими психическими расстройствами. Клиническую верификацию проводили согласно критериям МКБ-10. В соответствии с диагнозом по МКБ-10 пациенты с непсихотическими психическими расстройствами были распределены по 3 группам: 1-я группа (n=12) – расстройство адаптации с преобладанием других эмоций (F43.23) и расстройство адаптации со смешанным нарушением эмоций и поведения (F43.25), 2-я группа (n=12) – органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга (F06.61), 3-я группа (n=10) – смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). У пациентов с алкогольной зависимостью (n=36) выставлены диагнозы: синдром зависимости от алкоголя, в настоящее время воздержание на фоне лечения (F10.232) и синдром отмены алкоголя, неосложненный (F10.302). Все пациенты клинической выборки были мужского пола, проживали в Томске, их средний возраст составил 42,73±4,39 года. В основной группе исследования проводили оценку фермент-индуцирующего действия оригинального антиконвульсанта галодифа на ФК параметры модельного субстрата АП.

Группу сравнения составили 20 здоровых добровольцев, стандартизированных по полу и возрасту с пациентами основной группы, которым назначали разовую дозу АП для определения фармакокинетических параметров препарата в качестве тест-свидетеля процессов элиминации.

Из исследования исключались пациенты с сопутствующими психическими расстройствами психотического регистра: шизофрения (F20), биполярное аффективное расстройство (F31), психические и поведенческие расстройства (F00-F99, F10-F19), с заболеваниями нервной системы: эпизодические и пароксизмальные расстройства, включающие эпилепсию (G40), болезни нервной системы (G00-G99), с болезнями системы кровообращения (I00-I99), с болезнями мочеполовой системы (N00-N99) и болезнями печени (К70-К77), в состоянии острого течения или обострения хронических соматических заболеваний, а также в случае отказа от участия (отсутствие информированного согласия).

С целью дифференциальной диагностики при поступлении в клинику пациентам проводили УЗИ сердца и ЭКГ. У больных не обнаружены признаки органического поражения сердечно-сосудистой системы. Наблюдалась умеренная синусовая тахикардия – увеличение частоты сердечных сокращений (90-100 в мин), повышение интервала PQ (увеличение времени проведения импульса до 0,4-0,6 с), что является характерным признаком, связанным с проявлением вегетативной реакции. По результатам ЭЭГ, у обследуемых больных не было данных, подтверждающих эпиактивность, и не регистрировались очаги патологической активности. Наблюдались умеренные общемозговые изменения с усилением восходящего активирующего влияния срединно-стволовых структур на кору головного мозга, гиперреактивность на внешние сенсорные стимулы, косвенные признаки вегетативной лабильности.

У пациентов 1-й группы с расстройством адаптации наблюдались эмоциональные и поведенческие нарушения, тенденция к фиксации на стрессовой ситуации с драматизацией, переживанием неспособности с ней справиться, принять или приспособиться к ней. Психический статус характеризовался пониженным настроением, тревогой и беспокойством в обыденных ситуациях, психовегетативными нарушениями в виде повышения АД, учащения пульса, головными болями, нарушениями сна. У пациентов 2-й группы органические психические расстройства сопровождались эмоциональной нестабильностью, утомляемостью с указанием на слабость, вялость или разнообразными неприятными физическими ощущениями (головокружение, тяжесть в голове), болями, связанными с метеозависимым компонентом, высоким уровнем внутреннего напряжения, конфликтностью, снижением когнитивного функционирования. Пациенты 3-й группы со смешанным тревожным и депрессивным расстройством характеризовались быстрой утомляемостью, чрезмерной слабостью, сниженным настроением и/или резкой сменой настроения, рассеянностью, неспособностью сосредоточиться, агрессивностью, раздражительностью. Пациенты с алкогольной зависимостью в абстинентном и постабстинентном состоянии характеризовались упадком сил, снижением физической и психической активности, эмоциональной нестабильностью, нарушением концентрации внимания, забывчивостью, невнимательностью, склонностью к деструктивному поведению.

Основу фармакотерапии невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств, протекающих с аффективными проявлениями, составляли анксиолитики, антидепрессанты, нормотимические и вегетостабилизирующие средства (алпразолам, бромазепам, лития карбонат). Согласно поставленным диагнозам, пациентам 1-й группы в качестве средства основной терапии назначали алпразолам 0,5-1,5 мг/сут, 2-й группы – бромазепам 6-12 мг/сут, 3-й группы – лития карбонат 500-1000 мг/сут.

Продолжительность терапии во всех группах пациентов составила 21 день. Пациентам 2-й группы дополнительно назначали при инфузионном введении сосудистую терапию (винпоцетин), ноотропный препарат (пирацетам), а также витаминотерапию на протяжении всего курса лечения.

Оценку фермент-индуцирующего действия инновационного антиконвульсанта галодифа на параметры фармакокинетики АП проводили в слюне у добровольцев с назначением препарата в дозе 200 мг/сут, курсом 21 день, у пациентов с алкогольной зависимостью в дозе 300 мг/сут, курсом 21 день.

Процессы окислительной биотрансформации в печени исследуемых лиц оценивали по оценке уровня тест-свидетеля АП в слюне. Скорость метаболического клиренса АП не связана строго с количеством цитохрома Р450 в микросомах печени, однако в значительной степени связана с активностью печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства. Проба с АП проводилась для определения фармакокинетических параметров препарата в качестве тест-свидетеля процессов элиминации из организма пациентов и добровольцев перед назначением исследуемых препаратов и после окончания курса терапии.

АП добровольцам и пациентам в дозе 10 мг/кг назначали однократно натощак. Пробы слюны собирали через 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 6,0; 12,0; 24,0 ч после приема тест-лекарства. Полученные образцы слюны хранили при температуре -20^0 С. Концентрацию АП оценивали по методике антипиринового теста (Горштейн *Э.С.,* Семенюк А.В., 1988) спектрофотометрически [43]. Содержание АП рассчитывали по графику, построенному по растворам АП возрастающей концентрации (0,5-100 мкг/мл). Расчёт модельно-независимых параметров фармакокинетики: период полувыведения (T1/2, ч), общий клиренс (CLt, мл/мин), площадь под фармакокинетической кривой (AUC, мкг·мин/мл) осуществляли по методу статистических моментов и интегральных модельно-независимых параметров ФК (Пиотровский В.К., 1986) [44], что позволяло получить характеристику фармакокинетических процессов без применения структурных моделей путём оценки общих параметров, относящихся к организму в целом и не зависящих от типа и структуры модели (системных параметров).

Все обследуемые были информированы о цели проводимых исследований и дали информированное согласие. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного программного обеспечения Statistika 12 для Windows на основе непараметрического критерия λ Колмогорова-Смирнова. Выборки на нормальность распределения проверяли по тесту Шапиро–Вилкоксона. Полученные данные представлены в виде M±SD. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование влияния фармакотерапии психотропными препаратами бензодиазепинового ряда (алпразолам и бромазепам) у пациентов с расстройством адаптации и солей лития (лития карбонат) у пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством в качестве основных лечебных средств на фармакокинетические параметры элиминации тест-свидетеля препарата антипирина представило следующие результаты.

Приём алпразолама в качестве основной терапии пациентами 1-й группы в дозе 0,5–1,5 мг/сут, курсом 21 день статистически значимо не влиял на ФК параметры АП: период полувыведения АП (T1/2), общий клиренс (CLt), площадь под фармакокинетической кривой (AUC). Алпразолам не изменял элиминацию АП из слюны пациентов как показатель состояния окислительного метаболизма ксенобиотиков в печени у пациентов 1-й группы. Полученные данные достаточно иллюстративны: параметры фармакокинетики антипирина при их оценке до проведения курса терапии с использованием алпразолама и после её завершения практически не различаются (табл. 1, рис. 1-3). Статистически значимых различий фармакокинетических параметров АП при проведении курсовой терапии с применением алпрозолама у пациентов не выявлено. Таким образом, в данной дозировке у исследуемых пациентов алпразолам не изменял фармакокинетику АП, что свидетельствует об отсутствии влияния на активность микросомальной монооксигеназной системы печени.

В литературе практически отсутствуют данные о влиянии алпрозолама на окислительный метаболизм ксенобиотиков в печени. Показано, что алпразолам может вызывать умеренную гепатомегалию, однако эта способность у препарата выражена слабо [28]. В эксперименте авторами не обнаружено значимых различий по общему количеству микросомального белка, общему содержанию микросомального цитохрома Р450 между группами животных, получавших алпразолам, и контролем. Таким образом, наши данные согласуются с литературными о безопасности применения алпразолама в терапевтически используемых дозах в связи с отсутствием индукции/ингибирования МОС печени у пациентов при проведении курса терапии.

У пациентов 2-й группы, получавших сосудистую и витаминотерапию по медицинским показаниям, до начала проведения исследования и назначения бромазепама наблюдалась ускоренная элиминация АП в сравнении с показателями в группе добровольцев, что связано с проведени-

ем данной терапии, ускоряющей метаболизм ксенобиотиков. Некоторые витамины способны индуцировать цитохром Р450, а также использование сосудистой и витаминотерапии способно изменить кинетику АП, по-видимому, за счёт увеличения диуреза, повышения объема циркулирующей крови или вследствие изменения жидкостных объемов в организме. АП равномерно распределяется во всём объеме внеклеточной жидкости, и изменение этого объема может повлечь за собой соответствующее изменение фармакокинетики препарата.

При проведении курса терапии пациентам 2-й группы, получавших в качестве основной терапии бромазепам, отмечено изменение значений ФК параметров: увеличение параметра Clt (общий клиренс) АП и сокращение T1/2 (время полувыведения), а также некоторое уменьшение параметра AUC (площадь под фармакокинетической кривой, концентрация – время) (табл. 1, рис. 1-3). Статистически значимых различий исследуемых фармакокинетических параметров T1/2, AUC антипирина на фоне терапии пациентов с применением бромазепама не выявлено, однако отмечено более значимое увеличение параметра Clt. Таким образом, применение бромазепама в используемой нами терапевтической дозировке не оказывало значимого влияния на активность микросомальной монооксигеназной системы печени у исследуемых пациентов.

Согласно данным H. Fukazawa et al. (1975) [45] относительно влияния бромазепама на активность цитохром Р450-зависимых монооксигеназ печени крыс при длительном введении препарата (14-28 дней) зарегистрированы ускорение собственной элиминации препарата, гепатомегалия и возрастание активности микросомальных монооксигеназ печени. Авторы считают, что бромазепам можно считать умеренной силы индуктором фенобарбиталового типа. Однако следует отметить, что индукция ферментов не наблюдалась в дозах ниже 5 мг/кг массы тела у экспериментальных крыс. Клинических исследований элиминации бромазепама авторами не проводилось. В нашем исследовании дозы, назначаемые пациентам в пересчёте на кг массы тела, были ниже минимальных индуцирующих доз, используемых в эксперименте у крыс по H. Fukazawa et al. (1975), длительность назначения препарата была сопоставима.

Таким образом, согласно полученным нами в ходе исследования данным и сведениям, имеющиеся в современной литературе, можно сделать вывод об отсутствии у бензодиазепиновых транквилизаторов алпразолама и бромазепама в используемых дозах у данного контингента больных значимого влияния на окислительный метаболизм ксенобиотиков в печени.

Внемодельные ФК параметры АП до и после курсовой терапии с применением лития карбоната у пациентов 3-й группы существенно не изменялись. Рхзница по периоду полувыведения практически отсутствует ($T1/2_\lambda$), незначительно увеличивается общий клиренс (Cl_{tot}) АП после проведения терапии, уменьшаются среднее время элиминации и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) (табл. 1, рис. 1-3). Таким образом, нами установлено, что терапия с применением лития карбоната в дозе 500-1000 мг у пациентов со смешанным тревожным и депрессивным расстройством статистически значимо не влияла на ФК параметры элиминации АП.

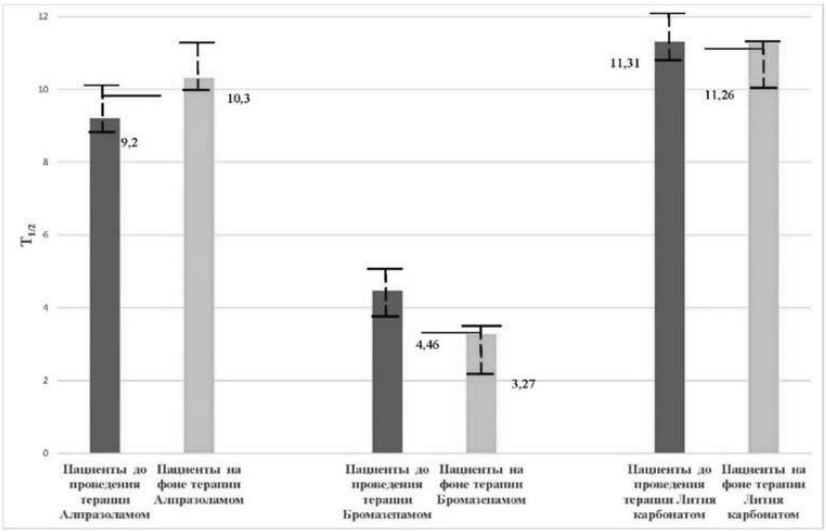
Фармакокинетические параметры антипирина на момент поступления пациентов на стационарное лечение и после курсового назначения алпразолама, бромазепама и лития карбоната приведены в таблице 1.

Полученные нами данные при обследовании пациентов с непсихотическими психическими расстройствами свидетельствуют об отсутствии у изучаемых психотропных препаратов в указанных дозировках влияния на активность микросомальной монооксигеназной системы печени.

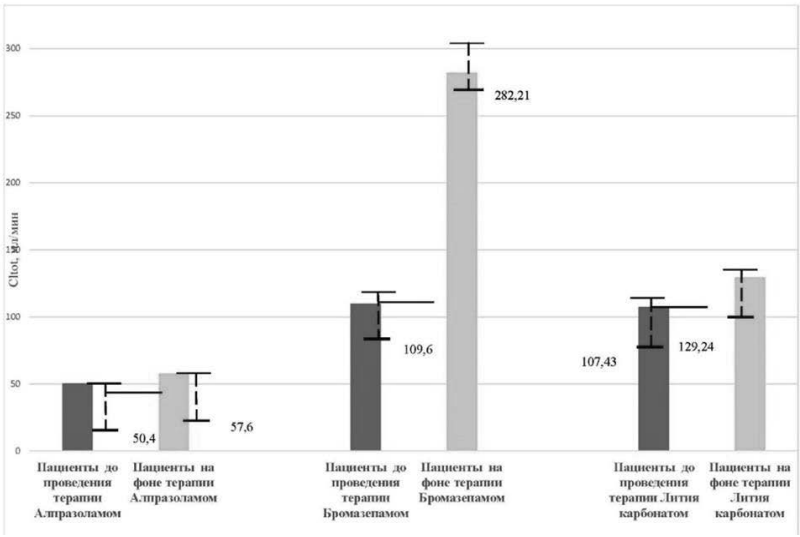
Таблица 1. **Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на параметры фармакокинетики тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами**

Группа пациентов	T1/2, ч	Cl_{tot}, мл/мин	AUC, мкг·мин/мд
Пациенты с расстройством адаптации (n=12) до проведения терапии алпразоламом	9,20±2,81	50,4±4,68	10,94±5,49
Пациенты на фоне терапии алпразоламом	10,30±4,77	57,60±10,07	9,91±3,83
Пациенты с органическими психическими расстройствами (n=12) до проведения терапии бромазепамом	4,46±1,25	109,60±40,80	12,08±6,27
Пациенты на фоне терапии бромазепамом	3,27±1,74	282,21±85,96*	10,0±4,01
Пациенты со смешанным тревожным и депрессивным расстройством (n=12) до проведения терапии лития карбонатом	11,31±0,85	107,43±44,50	10,94±5,49
Пациенты на фоне терапии лития карбонатом	11,26±3,82	129,24±48,32	9,91±3,83

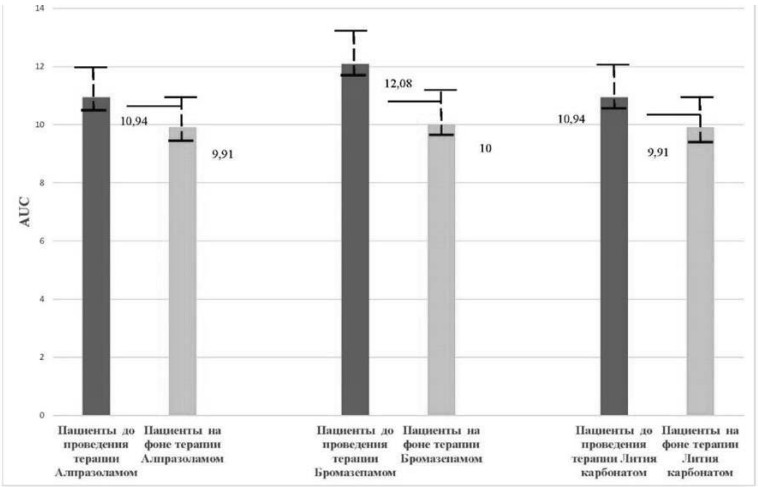
Примечание. Статистически значимые различия с показателями до лечения по λ-критерию Колмогорова-Смирнова: * – $p<0,05$.



Р и с у н о к 1. **Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на период полувыведения (T1/2) тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами**



Р и с у н о к 2. **Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на общий клиренс (CLt) тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами**



Р и с у н о к 3. **Влияние фармакотерапии психотропными препаратами на площадь под фармакокинетической кривой – «концентрация-время» (AUC) тест-свидетеля антипирина в слюне пациентов с непсихотическими психическими расстройствами**

Механизмы взаимодействия данных ЛС с другими препаратами не связаны с индукцией или ингибированием печеночных ферментов. Следовательно, у этих препаратов имеются достаточно большие возможности варьирования дозировок в пределах терапевтического диапазона без риска вызвать аутоиндукцию метаболизма и снижение терапевтического действия. Полученные нами данные подтверждают отсутствие влияния алпразолама, бромазепама и лития карбоната на активность микросомальной монооксигеназной системы печени у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами в исследуемых группах. Это позволяет более гибко подходить к проведению психофармакотерапии и повысить её эффективность.

Исследование ФК параметров АП в слюне здоровых добровольцев после приема инновационного антиконвульсанта галодифа в дозе 200 мг/сут и у пациентов с алкогольной зависимостью в дозе 300 мг/сут в течение 21-дневной курсовой терапии обнаружило статистически значимое снижение периода полувыведения антипирина T1/2 более чем в 2 раза из организма добровольцев, у пациентов с алкогольной зависимостью почти в 5 раз, значимое увеличение общего клиренса антипирина Clt, сокращение площади под фармакокинетической кривой AUC (табл. 2, рис. 4-6). Следует отметить, что у пациентов значительно повышен показатель клиренс антипирина (Clt) и снижен показатель «концентрация-время» (AUC), поскольку система МОС под влиянием алкоголя активируется и стимулирует детоксикационную функцию в организме.

Полученные результаты свидетельствуют об ускорении элиминации АП как у исследуемых добровольцев, так у и пациентов с алкогольной зависимостью вследствие активации микросомальной цитохром-Р450 оксидазной системы печени.

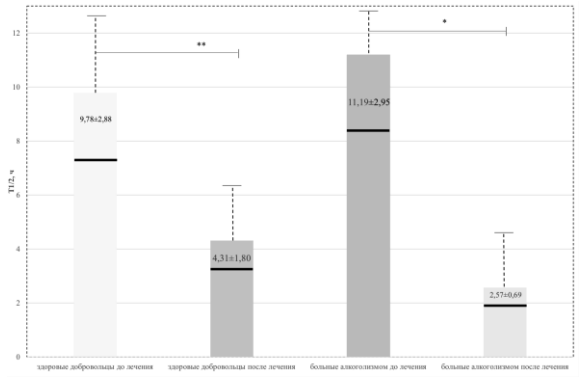
Таблица 2. **Влияние фармакотерапии галодифом на параметры фармакокинетики тест-свидетеля антипирина в слюне здоровых добровольцев и пациентов с алкогольной зависимостью**

Исследуемый параметр	Здоровые добровольцы (n=20)	Пациенты с алкогольной зависимостью (n=36)
T1/2, ч до лечения	9,78±2,88	11,19±2,95
T1/2, ч после лечения	4,31±1,80**	2,57±0,69*
Clt, мл/мин до лечения	25,37±5,57	71,108±11,58
Clt, мл/мин после лечения	116,23±19,40**	331,53±220,43**
AUC, мкг·ч/мл до лечения	27,05±8,97	11,58±1,71
AUC, мкг·ч/мл после лечения	2,66±1,35**	7,30±1,04**

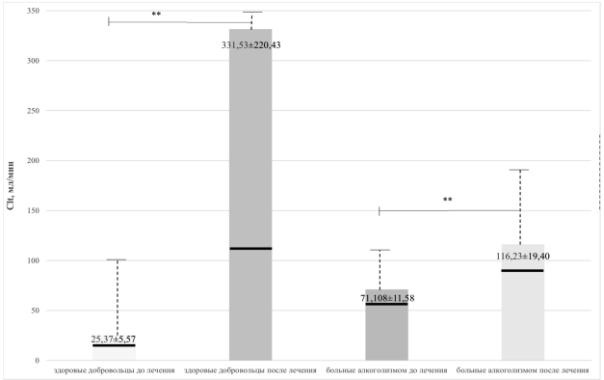
Примечание. Статистически значимые различия: * – с показателями до лечения по λ-критерию Колмогорова-Смирнова ($p<0,01$), ** – с показателями до лечения по λ-критерию Колмогорова-Смирнова ($p<0,05$).

Таким образом, у галодифа выявлено фермент-индуцирующее действие на систему МОС печени человека, он является индуктором МОС. Длительное применение галодифа может сопровождаться изменением фармакокинетики не только самого препарата, но и назначаемых совместно с ним ЛС в комплексной терапии, метаболизируемых цитохромом CYP2D6, что может привести к фармакокинетической лекарственной интерференции и потребовать корректировки используемой дозы препарата [24, 46]. В связи с этим при проведении психофармакотерапии и назначении галодифа пациентам необходима оценка активностей цитохромов Р450, отвечающих за биотрансформацию соответствующих препаратов в целях предупреждения взаимодействия последних на уровне системы микросомального окисления печени. Полученные нами результаты могут использоваться для оптимизации дозирования при терапии галодифом, обеспечивая терапевтический эффект при отсутствии или при минимальной выраженности побочного действия. Скорость метаболического клиренса АП не связана строго с количеством цитохрома Р450 в микросомах печени, однако он в значительной степени ассоциирован с активностью печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства [23].

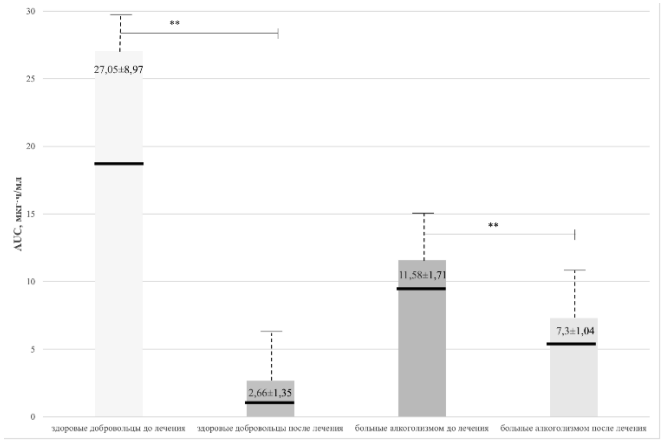
Изучение влияния индукции/ингибирования ферментов CYP450 необходимо учитывать в комплексной терапии в клинической практике в связи с вариабельной активностью этих ферментов и тесным взаимодействием с метаболизмом ЛС. Важной задачей при назначении ЛС является исследование фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов и их взаимодействия для проведения эффективной терапии пациентам. У человека только одна изоформа CYP2D6 экспрессируется в различных тканях: печени, почках, плаценте, мозге, молочных железах, легких и тонком кишечнике. Генетический полиморфизм семейства CYP2D определяет вариации функциональной активности в метаболизме ЛС у человека, известно более 70 форм CYP2D6. Всего лишь 4% CYP2D6 от общего количества CYP экспрессируется в печени человека, вместе с тем этот фермент участвует в биотрансформации 30% ЛС в целом и в большей части психотропных препаратов [23, 47, 48, 49, 50, 51, 52].



Р и с у н о к 4. **Период полувыведения антипирина, T1/2**



Р и с у н о к 5. **Общий клиренс антипирина, Clt**



Р и с у н о к 6. **Площадь под фармакокинетической кривой антипирина в координатах «концентрация – время», AUC**

П р и м е ч а н и е. На рисунках 4, 5, 6 приведены фармакокинетические параметры на фоне терапии галодифом в слюне в исследуемых группах здоровых добровольцев и пациентов с алкогольной зависимостью.

Статистически значимые различия с показателями до лечения по λ-критерию Колмогорова-Смирнова: * – $p<0,01$, ** – $p<0,05$.

Изоферменты микросомального окисления печени метаболизируют различные ЛС и многие ксенобиотики. В связи с этим свойством при одновременном назначении препаратов, обладающих индукцией МОС, возможно их лекарственное взаимодействие на уровне фармакокинетической интерференции с потенциальными нежелательными последствиями. Активность метаболизма каждого из препаратов в этом случае снижается в связи с конкурентным ингибированием микросомальных ферментов печени, что может приводить к повышению концентрации ЛС в крови пациентов, влиять на клиническую эффективность терапии, частоту и выраженность развития нежелательных эффектов. Детоксицирующая функция печени осуществляется при нормальном функционировании цитохром Р450-зависимой МОС гепатоцитов, метаболизирующей эндогенные токсины и ксенобиотики (в том числе и ЛС) и являющейся одним из ключевых механизмов детоксикации организма. Это является важным в связи с тем, что пациенты с непсихотическими психическими и аддиктивными расстройствами принимают психотропные препараты либо в течение продолжительного времени, либо пожизненно, что может приводить к развитию лекарственного поражения печени и развитию печеночной недостаточности. В отличие от лекарственных препаратов, являющихся средствами активации МОС (фенобарбитал, пентобарбитал, бензонал и др.) и используемых в клинической практике, разрабатываемый нами препарат галодиф воздействует на МОС печени, вызывая индукцию цитохрома Р450 [53], приводя к активации детоксицирующей функции печени при токсическом повреждении, обеспечивая защитные реакции гепатоцитов на окислительный стресс. Исследованные нами препараты алпразолам, бромазепам, лития карбонат не являются индукторами МОС, поэтому назначение данных препаратов не будет вызывать фармакокинетическую интерференцию ЛС и является безопасным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у психотропных ЛС алпразолама, бромазепама, лития карбоната влияния на ФК параметры элиминации тест-свидетеля модельного субстрата

АП и, следовательно, на активность ферментов МОС печени у исследуемых пациентов. Механизмы взаимодействия данных психотропных ЛС у пациентов исследуемых групп не связаны с индукцией или ингибированием ферментов МОС, что свидетельствует об отсутствии лекарственной фармакокинетической интерференции. Результаты собственных исследований позволяют сделать вывод о том, что можно не опасаться непредсказуемых фармакокинетических взаимодействий при совместном назначении изученных препаратов с другими психотропными ЛС.

Сравнительное изучение влияния инновационного антиконвульсанта галодифа на ФК параметры АП у здоровых добровольцев и пациентов с алкогольной зависимостью обнаружило значимое влияние на ФК параметры элиминации АП и, следовательно, на активность ферментов МОС печени в отличие от исследуемых нами психотропных препаратов у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами. Данная особенность галодифа стимулирует ускоренное выведение ксенобиотиков и продуктов их метаболизма из организма человека, что имеет особое значение при алкогольной интоксикации. Галодиф не имеет существенного ограничения в сфере использования, поскольку не вызывает нежелательные побочные эффекты. Галодиф воздействует на МОС печени, вызывая индукцию цитохромов Р450, и обладает комплексным действием, связанным с противосудорожной и детоксикационной активностью, а также рекомендован при проведении длительной терапии в качестве средства, обладающего антипароксизмальной, нормотимической и антиалкогольной активностью.

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 по основному плану НИР на 2022-2026 гг. в рамках темы «Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патобиологических механизмов прогрессирующего развития аддиктивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики», государственный регистрационный номер 122020200053-1.

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают свою признательность ООО «Наука Техника Медицина» и лично директору Владимиру Николаевичу Худолею за поддержку и возможность проведения исследования. Галодиф (таблетки 100 мг) для проведения данного исследования был предоставлен отечественным производителем лекарственных средств ООО «Наука Техника Медицина» (Томск).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Псарева Н.А. Фармакогенетика системы цитохрома Р450 и безопасность терапии антидепрессантами. Биомедицина. 2014. № 1. С. 57-80. Kukes VG, Ivanets NN, Sychev DA, Psareva NA. Pharmacogenetics of the cytochrome P450 system and safety of antidepressant therapy. Biomedicine. 2014;1:57-80 (in Russian).
2. Фаттахова А.Н. Методы молекулярной фармакологии. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2002. С. 21-22. Fattakhova AN. Methods of molecular pharmacology. Kazan: Publishing House of Kazan University, 2002:21-22 (in Russian).
3. Хоронько В.В., Макляков Ю.С., Сергеева С.А., Сафроненко А.В. Особенности фармакокинетики распределения актопротекторов бромантана и хлодантана у крыс. Биомедицина. 2005. № 1. С. 76-80. Khoron'ko VV, Maklyakov YuS, Sergeeva SA, Safronenko AV. Features of the pharmacokinetics of distribution of actoprotectors bromantan and chlodantan in rats. Biomedicine. 2005;1:76-80 (in Russian).
4. Coleman M.D. Human drug metabolism. Third Edition. New York: John Wiley & Sons, 2020:688.
5. Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, Lyu Y, Chen X, Liu K, Yu AM, Zuo Z, Bi H. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. Acta Pharm Sin B. 2019 Nov;9(6):1113-1144. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.001. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31867160; PMCID: PMC6900561.
6. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, function and clinical significance: a review. Curr Drug Targets. 2018;19(1):38-54. doi: 10.2174/1389450118666170125144557. PMID: 28124606.
7. Новожеева Т.П., Смагина М.И., Черевко Н.А., Фатеева С.Н. Бензобарбитал и фторбензобарбитал – индукторы фенобарбиталового типа монооксигеназной системы печени. Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 5. С. 78-81. Novozheeva TP, Smagina MI, Cherevko NA, Fateeva SN. Benzobarbital and fluorobenzobarbital – inducers of the phenobarbital type of monooxygenase system of the liver. Bulletin of Siberian Medicine. 2011;5:78-81 (in Russian).
8. Садырханова У.Ж., Байжанова К.Т., Садырханова Г.Ж., Несмеянова Е.П. Активность монооксигеназной и нитрергической систем в микросомах печени при действии на организм индукторов и ингибиторов лекарственного метаболизма. Вестник КазНМУ. 2016. № 1. С. 74-77. Sadyrkhanova UZh, Baizhanova KT, Sadyrkhanova GZh, Nesmeyanova EP. Activity of monooxygenase and nitrergic systems in liver microsomes under the influence of inductors and inhibitors of drug metabolism on the body. Bulletin of KazNMU. 2016;1:74-77 (in Russian).

9. Shushpanova TV, Bokhan NA, Stankevich KS, Novozheeva T P, Mandel AI, Schastnyi ED, Kisel NI, Shushpanova OV, Udut VV, Safronov SM, Boev RS, Knyazeva EM. An innovatory GABA receptor modulator and liver oxidase system microsomal cytochrome P450 activator in patients with alcoholism. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2021;54(11):1093-1100. https://doi.org/10.1007/s11094-021-02327-x
10. Shushpanova TV, Bokhan N A, Kuksenok V Yu, Shtrykova VV, Shushpanova OV, Udut VV. A novel urea derivative anticonvulsant: in vivo biological evaluation, radioreceptor analysis of GABAA receptors and molecular docking studies of enantiomers. Mendeleev Communications. 2023; 33(4):546-549. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.06.034
11. Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Виглинская А.О., Жердев В.П. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома Р450 CYP2C9. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 1. С. 21-32. Gribakina OG, Kolyvanov GB, Litvin AA, Viglinskaya AO, Zherdev VP. Pharmacokinetic interactions of drugs metabolized by the cytochrome P450 CYP2C9 isoenzyme. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2016;1:21-32 (in Russian).
12. Смирнов В.В., Абдрашитов Р.Х., Егоренков Е.А., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Пермяков Р.А. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 3. С. 32-35. Smirnov VV, Abdrashitov RKh, Egorenkov EA, Gildeeva GN, Ramenskaya GV, Permyakov RA. Influence of the CYP2D6 isoenzyme on the metabolism of drugs and methods for determining its activity. Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. 2015;3:32-35 (in Russian).
13. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. Anal Bioanal Chem. 2008 Nov;392(6):1093-108. doi: 10.1007/s00216-008-2291-6. Epub 2008 Aug 10. PMID: 18695978.
14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013 Apr;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.
15. Thümmler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, Askenazy F, Verstuyft C. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: Functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. Front Psychiatry. 2018 Jan 24;9:2. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00002. PMID: 29472872; PMCID: PMC5810290.
16. Kapur BM, Lala PK, Shaw JL. Pharmacogenetics of chronic pain management. Clin Biochem. 2014 Sep;47(13-14):1169-87. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065. Epub 2014 Jun 7. PMID: 24912048.
17. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, Skaar TC, Müller DJ, Gaedigk A, Stingl JC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. Clin Pharmacol Ther. 2013 May;93(5):402-8. doi: 10.1038/clpt.2013.2. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23486447; PMCID: PMC3689226.
18. Иващенко Д.В., Терещенко О.В., Темирбулатов И.И., Акмалова К.А., Гришина Е.А., Застрожин М.С., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Фармакогенетика безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя: гаплотипический и комбинаторный анализ полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12, № 2. С. 7-22. Ivashchenko DV, Tereshchenko OV, Temirbulatov II, Akmalova KA, Grishina EA, Zastrozhin MS, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA. Pharmacogenetics of phenazepam safety in alcohol withdrawal syndrome: haplotype and combinatorial analysis of polymorphic variants of pharmacokinetic factor genes. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):7-22. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-17-22 (in Russian).
19. Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения. Современная терапия психических расстройств. 2021. № 2. С. 36-45. Malin DI, Ryvkin PV. Clinically significant drug interactions in treatment with second-generation antipsychotics. Modern Therapy of Mental Disorders. 2021;2:36-45. doi: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.005 (in Russian).
20. Bogni A, Monshouwer M, Moscone A, Hidestrand M, Ingelman-Sundberg M, Hartung T, Coecke S. Substrate specific metabolism by polymorphic cytochrome P450 2D6 alleles. Toxicol In Vitro. 2005 Aug;19(5):621-9. doi: 10.1016/j.tiv.2005.04.001. PMID: 15893449.
21. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Русановский В.В., Шабанов П.Д. Эмоциогенные эффекты анторекса, нового антагониста OX1R, на проявления тревожности и компульсивности у крыс. Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21, № 2. С. 151-158. Lebedev AA, Lukashkova VV, Pshenichnaya AG, Bychkov ER, Lebedev VA, Rusanovsky VV, Shabanov PD. Emotiogenic effects of antorex, a new OX1R antagonist, on manifestations of anxiety and compulsivity in rats. Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2023;21(2):151-158. doi:10.17816/RCF.212 (in Russian).
22. Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Лебедева Е.В., Бохан Н.А. Аффективные расстройства при коморбидности с алкогольной зависимостью: клинико-динамические особенности, уровень социальной адаптации больных. Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 1. С. 29-35. Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Lebedeva EV, Bokhan NA. Affective disorders in comorbidity with alcohol dependence: clinical and dynamic features, level of social adaptation of patients. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(1):29-35. doi:10.20538/1682-0363-2020-1-29-35 (in Russian).

23. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительный обзор активности ферментов системы цитохрома Р450 человека и лабораторных животных. Прогностическая ценность доклинических моделей in vivo. Трансляционная медицина. 2022. Т. 9, № 5. С. 44-77. Miroshnikov MV, Sultanova KT, Makarova MN, Makarov VG. Comparative review of the activity of cytochrome P450 enzymes in humans and laboratory animals. Prognostic value of preclinical models in vivo. Translational Medicine. 2022;9(5):44-77. doi: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77 (in Russian).
24. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома Р450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 2. С. 4-11. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, Smirnov VV. Study of the activity of cytochrome P450 isoenzymes for predicting drug-drug interactions in the conditions of polypharmacy. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2016;2: 4-11 (in Russian).
25. Фаттахова А.Н., Абдульянов А.В., Хакимова А.Ф., Мингалеева Э.Р. Цитохром-зависимый метаболизм психотропных лекарственных субстратов в микросомах коры головного мозга человека. Ученые записки Казанского государственного университета 2005. Т. 147, кн. 3. С. 111-115. Fattakhova AN, Abdulyanov AV, Khakimova AF, Mingaleeva ER. Cytochrome-dependent metabolism of psychotropic medicinal substrates in microsomes of the human cerebral cortex. Scientific Notes of Kazan State University 2005;147(3):111-115 (in Russian).
26. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2002 Feb;53(2):111-22. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x. PMID: 11851634; PMCID: PMC1874287.
27. Chinta SJ, Pai HV, Upadhya SC, Boyd MR, Ravindranath V. Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme, cytochrome P4502D in human brain. Brain Res Mol Brain Res. 2002 Jun 30;103(1-2):49-61. doi: 10.1016/s0169-328x(02)00177-8. PMID: 12106691.
28. Pai HV, Upadhya SC, Chinta SJ, Hegde SN, Ravindranath V. Differential metabolism of alprazolam by liver and brain cytochrome (P4503A) to pharmacologically active metabolite. Pharmacogenomics J. 2002;2(4):243-58. doi: 10.1038/sj.tpj.6500115. PMID: 12196913.
29. Pachecka J, Wegiełek J, Kobylińska K, Bicz W. Struktura benzodiazepin a ich działanie na mikrosomalne monooksygenazy watroby szczurów w podwyzszonej temperaturze otoczenia [Structure and effects of benzodiazepines on hepatic microsomal monooxygenases in rats exposed to environmental temperature]. Folia Med Cracov. 1990;31(3):217-24. Polish. PMID: 2097288.
30. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. Clinical Perspectives of Lithium's Neuroprotective Effect. Pharmacopsychiatry. 2018 Sep;51(5):194-199. doi: 10.1055/s-0043-124436. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29270949.
31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Пронин А.В., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Демидов В.И., Волков А.Ю., Хаспеков Г.Л., Александрова О.П. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 3. С. 65-72. Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV, Pronin AV, Stel'mashuk EV, Isaev NK, Genrikhs EE, Demidov VI, Volkov AYu, Khaspekov GL, Aleksandrova OP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergism between neuropeptides and lithium in the implementation of the neurotrophic and neuroprotective action of Cerebrolysin. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(3):65-72. https://doi.org/10.17116/jnevro20151153165-72 (in Russian).
32. Emamghoreishi M, Keshavarz M, Nekooeian AA. Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures. Iran J Basic Med Sci. 2015 Mar;18(3):240-6. PMID: 25945236; PMCID: PMC4414989.
33. Chuang DM, Priller J. Potential use of lithium in neurodegenerative disorders. Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide / M Bauer, P Grof, B Muller-Oerlinghausen, ed. Abingdon, Oxon: Informa UK Ltd, 2006:381-398.
34. Hillert MH, Imran I, Zimmermann M, Lau H, Weinfurter S, Klein J. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. J Neurochem. 2014 Oct;131(1):42-52. doi: 10.1111/jnc.12787. PMID: 24909269.
35. van Enkhuizen J, Milienne-Petiot M, Geyer MA, Young JW. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. Psychopharmacology (Berl). 2015 Sep;232(18):3455-67. doi: 10.1007/s00213-015-4000-4. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26141192; PMCID: PMC4537820.
36. Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration attenuates brain NMDA receptor-initiated signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. Neuropsychopharmacology. 2006 Aug;31(8):1659-74. doi: 10.1038/sj.npp.1300920. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16292331.
37. Basselin M, Chang L, Seemann R, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium administration to rats selectively modifies 5-HT2A/2C receptor-mediated brain signaling via arachidonic acid. Neuropsychopharmacology. 2005 Mar;30(3):461-72. doi: 10.1038/sj.npp.1300611. PMID: 15562295.
38. Ma JK, Barros E, Bock R, Christou P, Dale PJ, Dix PJ, Fischer R, Irwin J, Mahoney R, Pezzotti M, Schillberg S, Sparrow P, Stoger E, Twyman RM; European Union Framework 6 Pharma-Planta Consortium. Molecular farming for new drugs and vaccines. Current perspectives on the production of pharmaceuticals in transgenic plants. EMBO Rep. 2005 Jul;6(7):593-9. doi: 10.1038/sj.embor.7400470. PMID: 15995674; PMCID: PMC1369121.

39. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. Lancet. 2013 May 11;381(9878):1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60857-0. PMID: 23663953; PMCID: PMC3876031.
40. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 Jun 27;346:f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646. PMID: 23814104.
41. Musetti L, Del Grande C, Marazziti D, Dell'Osso L. Treatment of bipolar depression. CNS Spectr. 2013 Aug;18(4):177-87. doi: 10.1017/S1092852912001009. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23391164.
42. Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Князева Е.М. Молекулярные мишени действия инновационного антиконвульсанта галодиф в терапии алкогольной зависимости. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 2 (99). С. 120-126. Shushpanova TV, Novozheeva TP, Mandel AI, Knyazeva EM. Molecular targets of action of innovative anticonvulsant galodif in therapy of alcohol dependence. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018;2(99):120-126. doi:10.26617/1810-3111-2018-2(99)-120-126 (in Russian).
43. Горштейн Э.С., Семенюк А.В., Майоре А.Я. Антипириновый тест и его использование в клинике. Успехи гепатологии. 1988. Вып. 14. С. 128-147. Gorstein ES, Semenyuk AV, Maiore AYa. Antipyrine test and its use in clinic. Advances in Hepatology. 1988;14:128-147 (in Russian).
44. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и внемодельные характеристики распределения и элиминации лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал. 1984. Т. 18, № 7. С. 845-849. Piotrovsky VK. Method of statistical moments and off-model characteristics of distribution and elimination of drugs. Chemical-Pharmaceutical Journal. 1984;18(7):845-849 (in Russian).
45. Fukazawa H, Iwase H, Ichishita H, Takizawa T, Shimizu H. Effects of chronic administration of bromazepam on its blood level profile and on the hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in the rat. Drug Metab Dispos. 1975 Jul-Aug;3(4):235-44. PMID: 240652.
46. Bahar MA, Hak E, Bos JHJ, Borgsteede SD, Wilffert B. The burden and management of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)-mediated drug-drug interaction (DDI): comedication of metoprolol and paroxetine or fluoxetine in the elderly. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Jul;26(7):752-765. doi: 10.1002/pds.4200. Epub 2017 Mar 26. PMID: 28345306.
47. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. Arch Toxicol. 2008 Oct;82(10):667-715. doi: 10.1007/s00204-008-0332-8. Epub 2008 Jul 11. PMID: 18618097.
48. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. Curr Drug Metab. 2002 Dec;3(6):561-97. doi: 10.2174/1389200023337054. PMID: 12369887.
49. Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. Pharmacogenomics. 2004 Apr;5(3):305-18. doi: 10.1517/phgs.5.3.305.29827. PMID: 15102545.
50. Tompkins LM, Wallace AD. Mechanisms of cytochrome P450 induction. J Biochem Mol Toxicol. 2007;21(4):176-81. doi: 10.1002/jbt.20180. PMID: 17936931.
51. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord. 2014 Dec;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
52. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. Expert Rev Neurother. 2010 Jan;10(1):119-40. doi: 10.1586/ern.09.136. PMID: 20021326.
53. Шушпанова Т.В., Новожеева Т.П., Васильева О.В., Удут В.В. Фермент-индуцирующее действие оригинального антиконвульсанта галодиф – модулирующий временной фактор, перспективы клинического применения при терапии пароксизмальных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 4 (121). С. 61-69. Shushpanova TV, Novozheeva TP, Vasilieva OA, Udut VV. The enzyme-inducing effect of the original anticonvulsant Galodif is a modulating time factor, prospects for clinical use in the treatment of paroxysmal disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023;4(121):61-69. doi:10.26617/1810-3111-2023-4(121)-61-69 (in Russian).

Поступила в редакцию 16.08.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, ведущий научный сотрудник лаборатории планирования и разработок медицинских технологий, Томский НИИ курортологии и физиотерапии. ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-код РИНЦ 9158-9235. Author ID Scopus 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID РИНЦ 79964.

Куприянова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела пограничных состояний НИИ психического здоровья. ResearcherID I-9441-2017. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. Author ID РИНЦ 551544. SPIN-код РИНЦ 1617-6349. irinakupr@rambler.ru

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. SPIN-код РИНЦ 7428-9823. Author ID Scopus 57197930313. ResearcherID J-1692-2017. Author ID РИНЦ 152393. anna-mandel@mail.ru

Казенных Татьяна Валентиновна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. ORCID iD 0000-0002-6253-4644. tvk151@yandex.ru

Новожеева Татьяна Петровна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья. ORCID iD 0000-0003-4218-6723. Author ID Scopus 6603768624. ResearcherID J-2865-2017. Author ID РИНЦ 397290. ntp53@mail.ru

Счастный Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор, руководитель отделения аффективных состояний, НИИ психического здоровья. ORCID iD 0000-0003-2148-297X. Author ID Scopus 57207962881. SPIN-код РИНЦ 6482-2439. ResearcherID S-3674-2016. evgeny.schastnyy@gmail.com

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

Кисель Наталья Игоревна, к.м.н., психиатр, нарколог, заведующая четвертым клиническим психиатрическим отделением, НИИ психического здоровья. ResearcherID J-2817-2017. SPIN-код РИНЦ 2861-1544, Author ID РИНЦ 974543. tashakisa@yandex.ru

Украинцев Игорь Иванович, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». SPIN-код РИНЦ 2500-7022. Author ID РИНЦ 457120. ORCID iD 0000-0001-5112-2188. garik58garik@yandex.ru

Смирнова Ирина Николаевна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории планирования и разработок медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии. ORCID iD 0000-0002-9010-2419. SPIN-код РИНЦ 1873-9302. Author ID РИНЦ 623803 ResearcherID A-9105-2014. irin-smirnova@yandex.ru

Зайцев Алексей Александрович, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории планирования и разработок медицинских технологий, Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии. ORCID iD 0000-0003-2601-1739. SPIN-код РИНЦ 6306-3645. Author ID РИНЦ 197950. alzay2010@yandex.ru

Селиванов Георгий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии экстремальных ситуаций ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России». ORCID iD 0000-0002-8555-3987. ResearcherID AAB-3859-2021. Author ID Scopus 57392711400. Author ID РИНЦ 1034590. SPIN-код РИНЦ 2758-2820. Google Scholar ID jV1zvE4AAAAJ. gergy89selivanov@gmail.com

Васильева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». ORCID iD 0000-0002-2882-4533. ResearcherID G-8452-2014. Author ID Scopus 55960919500. SPIN-код РИНЦ 9665-5714 AuthorID РИНЦ 614528. vasiljeva-24@yandex.ru

✉ Шушпанова Тамара Владимировна, shush59@mail.ru

UDC 616.89-008.1:615.214:616-036.8:615:065:615.034

For citation: Shushpanova T.V., Kupriyanova I.E., Mandel A.I., Kazennykh T.V., Novozheeva T.P., Schastnyy E.D., Perchatkina O.E., Kisel N.I., Ukraintsev I.I., Smirnova I.N., Zaitsev A.A., Selivanov G.Yu., Vasilieva O.A. Effect of pharmacotherapy on the pharmacokinetic parameters of the model substrate antipyrine – a test evidence of the processes of xenobiotic elimination in saliva in patients with mental disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 66-81. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-66-81

Effect of pharmacotherapy on the pharmacokinetic parameters of the model substrate antipyrine – a test evidence of the processes of xenobiotic elimination in saliva in patients with mental disorders

Shushpanova T.V.[1, 2], Kupriyanova I.E.[1], Mandel A.I.[1], Kazennykh T.V.[1, 3], Novozheeva T.P.[1], Schastnyy E.D.[1], Perchatkina O.E.[1], Kisel N.I.[1], Ukraintsev I.I.[3], Smirnova I.N.[2], Zaitsev A.A.[2], Selivanov G.Yu.[4], Vasilieva O.A.[3]

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

[2] *Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – branch of "Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency" Rosa Luxemburg Street 1, 634009, Tomsk, Russian Federation*

[3] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

[4] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg University of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia" Moscow Avenue 149, 196105, Saint Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Medicines (M), including psychotropic drugs, can change the activity of microsomal enzymes of the cytochrome P450-dependent microsomal oxidation system (MOS) of xenobiotics in a patient and lead to a change in the drug level due to drug interference associated with the induction of key MOS enzymes, and to a decrease in the effectiveness of the therapy. The action of psychotropic drugs can largely depend on the rate of their elimination from the body. **Objective**: to evaluate the effect of psychopharmacotherapy of conventionally used psychotropic drugs and the original anticonvulsant halodif (meta-chlorobenzhydryl urea) on the rate of metabolism of the model substrate antipyrine (AP) in saliva from patients with mental disorders. **Materials and Methods**. The study was conducted in the Borderline and Addictive States Departments of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. The study sample included male patients with nonpsychotic mental disorders (n=34) and alcohol dependence (n=36), mean age was 42.73±4.39 years. In accordance with the diagnosis according to ICD-10, patients with nonpsychotic mental disorders were divided into 3 groups: group 1 – adjustment disorder with predominant disturbance of other emotions (F43.23) and adjustment disorder with mixed disturbance of emotions and conduct (F43.25), group 2 – organic emotionally labile (asthenic) disorder due to cerebrovascular disease (F06.61), group 3 – mixed anxiety and depressive disorder (F41.2). Patients with alcohol dependence were diagnosed with alcohol dependence syndrome, currently abstinence during treatment (F10.232) and uncomplicated alcohol withdrawal syndrome (F10.302). The drugs with anxiolytic and normotonic action were administered to patients with nonpsychotic mental disorders: group 1 – alprazolam, group 2 – bromazepam, group 3 – lithium carbonate; the course of therapy was 21 days. The comparison group included 20 healthy volunteers. The influence of the enzyme-inducing action of the anticonvulsant halodif on the PK parameters of AP was assessed in saliva in healthy volunteers and in patients. Determination of the PK parameters of AP as test evidence of the processes of elimination from the body of patients and volunteers was carried out before the administration of the drugs and at the end of therapy at a dose of 10 mg / kg once on an empty stomach. Saliva samples were collected 0.5; 1.0; 2.0; 3.0; 6.0; 12.0; 24.0 hours after antipyrine administration. Antipyrine concentration was determined spectrophotometrically. Pharmacokinetic parameters: half-life (T1/2, h), total clearance (CLt, ml/min), area under the pharmacokinetic curve ("concentration-time") (AUC, μg min/ml) were estimated using the Piotrowski method (1986). Statistical data processing was performed using the Statistika 12.0 software package for Windows, nonparametric Kolmogorov-Smirnov λ-goodness-of-fit test. **Results**. Administration of alprazolam to patients of the 1st group at a dose of 0.5-1.5 mg/day for 21 days did not have a significant effect on the PK parameters of AP: T1/2, CLt, AUC, characterizing the functional state of oxidative metabolism in the patients' bodies. Comparison of the PK parameters of antipyrine during administration of bromazepam at daily doses of 6-12 mg with background values in patients of the 2nd group did not reveal statistically significant differences, which indicated accelerated elimination of antipyrine due to the concomitant therapy. A background decrease in T1/2, an increase in CLt, a decrease in the concentration-time curve due to the vascular, nootropic and vitamin therapy were found. In patients of the 3rd group, lithium carbonate therapy at a dose of 500-1000 mg did not change the PK parameters of antipyrine elimination. The results of the study indicate that the studied psychotropic drugs in the specified doses have no effect on the activity of the liver MOS in patients of all 3 groups. While the administration of halodif caused the induction of MOS and changed the PK parameters of antipyrine: in healthy volunteers – a 2-fold decrease in T1/2, in patients with alcohol dependence – a significant 5-fold decrease in T1/2, an increase in CLt, a decrease in AUC, which indicates accelerated elimination of antipyrine from the saliva of the subjects. **Conclusion**. Psychopharmacotherapy with the administration of alprazolam, bromazepam, lithium carbonate in the specified therapeutic doses did not cause a significant effect on the PK of antipyrine, a test evidence of xenobiotic elimination processes in patients with mental disorders, and indicates the absence of drug pharmacokinetic interference. Halodif had a stimulating effect on the induction of liver MOS in patients and volunteers, significantly changing the PK parameters of antipyrine elimination.

Keywords: mental disorders, alcohol, alprazolam, bromazepam, lithium carbonate, halodif, biotransformation, pharmacokinetics, antipyrine, liver, xenobiotic, cytochrome P450, microsomal system.

Received August 16, 2024 Accepted December 02, 2024

Shushpanova Tamara V., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; lead researcher, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-code RSCI 9158-9235. Author ID Scopus 6506299310. ResearcherID J-2817-2017. Author ID RSCI 79964.

Kupriyanova Irina E., D. Sc. (Medicine), Professor, lead researcher of the Borderline States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ResearcherID I-9441-2017. ORCID iD 0000-0003-2495-7811. Author ID Scopus 6603689461/57201322290/57201322289. Author ID RSCI 551544. SPIN-code RSCI 1617-6349. irinakupr@rambler.ru

Mandel Anna I., D. Sc. (Medicine), Professor, lead researcher, Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID iD 0000-0002-6020-6604. SPIN-code RSCI 7428-9823. Author ID Scopus 57197930313. ResearcherID J-1692-2017. Author ID RSCI 152393. anna-mandel@mail.ru

Kazennykh Tatyana V., D. Sc. (Medicine), deputy director for Scientific and Medical Work, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. ORCID iD 0000-0002-6253-4644. tvk151@yandex.ru

Novozheeva Tatiana P., D. Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4218-6723. Author ID Scopus 6603768624. ResearcherID J-2865-2017. Author ID RSCI 397290. ntp53@mail.ru

Schastnyy Evgeniy D., D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2148-297X. Author ID Scopus 57207962881. SPIN-code RSCI 6482-2439. ResearcherID S-3674-2016. evgeny.schastnyy@gmail.com

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. poa@antline.ru

Kisel Natalia I., Cand. Sc. (Medicine), psychiatrist, addiction specialist, head of the fourth clinical psychiatric unit, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-2817-2017. SPIN-code RSCI 2861-1544. Author ID RSCI 974543. tashakisa@yandex.ru

Ukraintsev Igor I., Cand. Sc. (Medicine), assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2500-7022. Author ID RSCI 457120. ORCID iD 0000-0001-5112-2188. garik58garik@yandex.ru

Smirnova Irina N., D. Sc. (Medicine), chief researcher, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – branch "Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency", Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9010-2419. SPIN-code RSCI 1873-9302. Author ID RSCI 623803 ResearcherID A-9105-2014. irin-smirnova@yandex.ru

Zaitsev Alexey A., Cand. Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Planning and Development of Medical Technologies, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – branch "Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency". ORCID iD 0000-0003-2601-1739. SPIN-code RSCI 6306-3645. Author ID RSCI 197950. alzay2010@yandex.ru

Selivanov Georgy Yu., Cand. Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Pedagogy and Psychology of Extreme Situations, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg University of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia", Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8555-3987. ResearcherID AAB-3859-2021. Author ID Scopus 57392711400. Author ID РИНЦ 1034590. SPIN-code RSCI 2758-2820. Google Scholar ID jV1zvE4AAAAJ. gergy89selivanov@gmail.com

Vasilieva Olga A., Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course of clinical laboratory diagnostics, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2882-4533. ResearcherID G-8452-2014. Author ID Scopus 55960919500. SPIN-code RSCI 9665-5714 AuthorID RSCI 614528. vasiljeva-24@yandex.ru

✉ Shushpanova Tamara V., shush59@mail.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

УДК 614.88:616-082-056.34:616.89-008:616-052:615.859:314.14:324.694(=1.2.470+571)

Для цитирования: Шпорт С.В., Макушкина О.А. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации: ресурсное обеспечение и динамика показателей. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 82-96. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-82-96

Психиатрическая помощь населению Российской Федерации: ресурсное обеспечение и динамика показателей

Шпорт С.В., Макушкина О.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Охрана психического здоровья населения относится к одной из первоочередных задач государственной политики. Её решение предполагает определение степени приоритетности разработки и внедрения различных технологий, методов лечения, стратегий профилактики. При этом эффективное оказание медицинской помощи, которая призвана обеспечить удовлетворительный уровень диагностики психических расстройств, лечения и реабилитации пациентов, невозможно без мониторинга, оценки качества работы медицинских организаций и их подразделений. **Цель**: анализ организационных характеристик и деятельности психиатрической службы Российской Федерации за период 2019-2023 гг. **Материалы**: использованы данные государственных статистических отчетов (отраслевые отчетные формы: №№ 36, 10, 30, 47). Анализ показателей заболеваемости психическими расстройствами с учетом нозологической принадлежности проведен в соответствии с параметрами принятой государственной статистической отчетности. **Методы**: эпидемиологический, статистический. **Результаты**. Дана характеристика системы оказания медицинской помощи лицам с психическими расстройствами и расстройствами поведения. Получены сведения относительно динамики ресурсного обеспечения психиатрической службы страны, контингентов пациентов, а также объема оказанных медицинских услуг во внебольничных условиях и психиатрическом стационаре. Установлено, что в анализируемый период времени в стране продолжалось структурное реформирование психиатрической службы с сокращением избыточного фонда круглосуточных стационаров и развитием стационарозамещающих технологий, перераспределением кадровых ресурсов с усилением амбулаторных подразделений. Выявлены тенденции основных показателей, дающих представление о доступности, характеристиках и результативности медицинской помощи по профилю «психиатрия». Значительное место уделено вопросам совершенствования её организации. **Заключение**. Результаты исследования позволяют оценить выполнение лечебно-профилактических и реабилитационных задач отрасли, определить приоритетные направления её развития. Результативные данные дают представление о том, каким образом оптимизация нормативно-правового обеспечения деятельности по охране психического здоровья может способствовать совершенствованию существующей системы оказания психиатрической помощи. Использование результатов анализа руководителями медицинских организаций психиатрического профиля, врачами-психиатрами и другими специалистами будет способствовать успешной клинической практике, основанной на развитии внебольничных форм оказания помощи, реализации биопсихосоциального подхода и междисциплинарного взаимодействия.

Ключевые слова: организация психиатрической помощи, психиатрическая служба, психические расстройства и расстройства поведения, контингенты зарегистрированных в психиатрической службе пациентов, первичная заболеваемость, инвалидность, стационарозамещающие технологии, биопсихосоциальный подход.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия охрана психического здоровья всё чаще признается важнейшей частью здравоохранения, в том числе с позиций здоровьесбережения и борьбы с преждевременной смертностью населения [1, 2]. Прямые и косвенные потери от патологии психической деятельности связаны с огромным бременем социальных последствий, включая дискриминацию и маргинализацию, нарушение адаптации, инвалидизацию, ауто- и гетероагрессию пациентов, негативные экономические последствия [3].

К ключевым вопросам в сфере психического здоровья ВОЗ относит интеграцию мер по его охране в национальную политику и планы в области здравоохранения, создание правовых

и надзорных механизмов соблюдения прав пациентов психиатрических служб, развитие доступных медико-санитарных услуг с включением их в первичную медицинскую сеть и формированием постоянно действующей системы оценки качества, укрепление связей между сектором охраны психического здоровья и другими ведомствами [1, 4]. Законы и политика, гарантирующие право на доступ к качественной психиатрической помощи и социальной поддержке, позиционируются на международном уровне как важные достижения. Многие системы здравоохранения разных стран работают над улучшением доступа к общественным службам охраны психического здоровья, снижением стигматизации и дискриминации лиц с психическими расстройствами [4]. Международные тренды нашли отражение в системе оказания медицинской помощи лицам с психическими расстройствами в нашей стране и определили основной вектор её структурного реформирования. Многофазный процесс реструктуризации не завершен, работа в данном направлении существенно активизирована.

Распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2020 г. № 3512-р был утвержден план мероприятий по совершенствованию в период 2020-2024 гг. системы оказания психиатрической помощи населению в субъектах Российской Федерации [5]. К настоящему времени проделана существенная работа по выполнению упомянутого плана. К нормативно-правовым актам, принятым в нашей стране в 2022-2023 гг. в рамках его реализации, относятся федеральные законы, распоряжения Правительства РФ, приказы и письма Минздрава России. В частности Федеральным законом от 4 августа 2023 г. № 465-ФЗ изменены и дополнены ряд статей Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» [6]. Виды психиатрической помощи и социальной поддержки, гарантируемые государством, восполнены социально-бытовым устройством инвалидов и престарелых, страдающих психическими расстройствами, а также уходом за ними и попечительством. Права пациентов расширены; установлено, что порядок принятия решения об их ограничении у лиц, получающих психиатрическую помощь в стационарных условиях, определяется Правительством РФ. Предусмотрено участие в осуществлении защиты прав граждан, страдающих психическими расстройствами, уполномоченного по правам человека в РФ, уполномоченного при Президенте РФ по правам ребенка, представителя Общественной палаты РФ [6].

Концептуальным для психиатрической службы является Приказ Минздрава России от 14 октября 2022 г. № 668н, утвердивший новый Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения. Им расширены возможности для дестигматизации психиатрической службы с её интеграцией в первичное звено здравоохранения; определено дальнейшее развитие стационарозамещающих технологий, психосоциальной терапии и реабилитации, системы превенции общественной опасности пациентов; предусмотрена организация новых лечебных подразделений для детей. Расширены возможности для создания современных комплексных медицинских структур [7]. Министерством здравоохранения РФ организован динамический мониторинг реализации Приказа № 668н в регионах страны.

Еще один ключевой нормативный акт, определяющий вектор развития психиатрической службы, – это приказ Минздрава России от 30 июня 2022 г. № 453н, впервые утвердивший Порядок диспансерного наблюдения за лицами, страдающими хроническими и затяжными психическими расстройствами с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями [8]. Настоящим приказом определены организационные основы диспансерного наблюдения; в зависимости от клинико-динамических характеристик имеющихся у пациентов психических расстройств выделены пять групп, требующих различных параметров специализированной помощи, интенсивности реабилитационной и профилактической работы; представлены контролируемые показатели состояния здоровья [9]. Изменения в нормативно-правовом регулировании медицинской помощи лицам с психическими расстройствами и расстройствами поведения определяют стратегию и векторы её развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ организационных характеристик и деятельности психиатрической службы страны за пятилетний период (2019-2023 гг.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные государственных статистических отчетов: отраслевые отчетные формы: № 36 «Сведения о контингентах психически больных», № 10 «Сведения о заболеваниях психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)», № 30 «Сведения о медицинских организациях» и № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций». Анализ показателей заболеваемости психическими расстройствами с учетом нозологической принадлежности проведен в соответствии с параметрами принятой государственной статистической отчетности. Показатели рассчитаны с учетом результатов всероссийской переписи населения, их анализ за 2023 г. произведен на основе данных о численности населения по состоянию на 01.01.2024 г.

Структурирование материала производилось с применением трех категорий параметров, позволяющих комплексно оценить качество медицинской деятельности: ресурсы психиатрической службы, организация помощи пациентам и полученный результат.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значимыми составляющими ресурсного обеспечения процесса оказания медицинской помощи лицам с психическими расстройствами являются структура службы с мощностью и соотношением внебольничных подразделений, стационарозамещающих технологий и круглосуточных стационаров, а также кадровый потенциал работающих специалистов. Ресурсы оказывают существенное влияние на доступность, объем и качество медицинской помощи, их недостаток влечет за собой снижение роли системы здравоохранения в охране психического здоровья населения.

В 2023 г. первичная специализированная медико-санитарная помощь пациентам с психическими расстройствами оказывалась в 65 психоневрологических диспансерах (ПНД) и 1 897 медицинских организациях, имеющих психиатрические отделения (кабинеты). Амбулаторные психотерапевтические подразделения имелись в 539 учреждениях, сексологические – в 29. В стране функционировало 41 реабилитационное подразделение, в том числе 18 клиник первого психотического эпизода и 33 лечебно-трудовых (производственных) мастерских. Специализированная помощь в условиях круглосуточного стационара обеспечивалась в 147 психиатрических больницах и в 50 стационарных подразделениях при ПНД (табл. 1).

Таблица 1. **Характеристика сети медицинских организаций по оказанию психиатрической помощи**

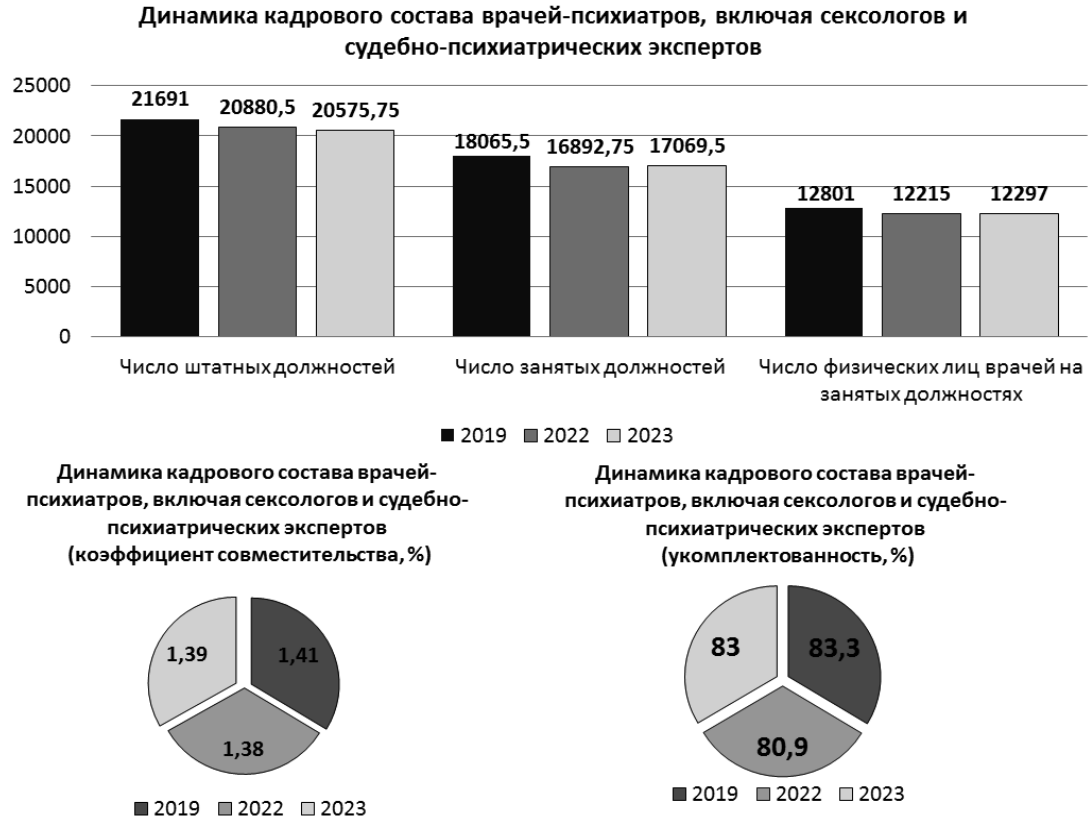
Категория	2019 г.	2022 г.	2023 г.
	Абсолютное число		
Амбулаторные подразделения			
Психоневрологические диспансеры	76	70	65
Учреждения, имеющие психиатрические отделения (кабинеты), в том числе:	1942	1914	1897
психиатрические отделения	61	52	49
психиатрические кабинеты	2374	2354	2377
Учреждения, имеющие психотерапевтические отделения (кабинеты)	549	488	539
психотерапевтические отделения	49	35	37
психотерапевтические кабинеты	663	587	658
Учреждения, имеющие сексологические отделения (кабинеты)	32	25	29
Сексологические кабинеты	34	25	29
Стационарные подразделения			
Психиатрические больницы	180	152	147
Психоневрологические диспансеры со стационаром	59	54	50
Реабилитационные подразделения			
Реабилитационное отделение стационара	41	36	41
Клиника первого психиатрического эпизода	12	14	18
ЛТМ (ЛПМ)	33	27	33

В 2019-2023 гг. продолжалось начатое ранее сокращение числа медицинских организаций психиатрического профиля преимущественно за счет их объединения. Установлено, что за 5 лет число психиатрических больниц уменьшилось на 33, количество психоневрологических диспансеров со стационаром – на 9. Обращает на себя внимание расширение сети внебольничных подразделений психиатрической службы страны, произошедшее в 2023 г. после предшествующего длительного периода ежегодного их сокращения. Это во многом связано со вступлением в силу нового Порядка оказания медицинской помощи лицам с психическими расстройствами и расстройствами поведения [7]. Данное положение подтверждается ростом числа учреждений, в которых развернуты психиатрические кабинеты (с 2 354 в 2022 г. до 2 377 в 2023 г. – на 23 за год), и количества иных медицинских подразделений, предусмотренных Порядком деятельности клиник первого психотического эпизода, сексологических кабинетов. Наблюдавшееся на протяжении последнего десятилетия сокращение медицинских организаций, имеющих психотерапевтические отделения и кабинеты, сменилось существенным ростом их количества в 2023 г. (с 488 до 539 – на 51 за год). Зарегистрированная положительная динамика свидетельствует о наметившемся тренде повышения доступности психиатрической и психотерапевтической помощи населению.

В целом проведенный анализ ресурсного обеспечения показал, что структура психиатрической службы страны представлена специализированными лечебными учреждениями – психиатрическими больницами и диспансерами, а также психиатрическими, психотерапевтическими и сексологическими отделениями (кабинетами) в составе медицинских организаций соматического профиля.

За 5 лет произошли количественные изменения с сокращением числа медицинских организаций психиатрического профиля, уменьшением количества стационарных и амбулаторных подразделений. Такого рода динамика во многом обусловлена продолжавшимся трендом укрупнения медицинских организаций. Объединение стационарного, полустационарного и амбулаторного этапов оказания психиатрической помощи в единое лечебное учреждение с возможностью перераспределения выделяемых финансовых средств внутри него определяет новые перспективы на пути оптимизации функционирования психиатрических служб в субъектах РФ с планомерным развитием ресурсосберегающих стационарозамещающих технологий, дифференциацией процесса оказания помощи разным контингентам пациентов. К позитивным тенденциям можно отнести произошедшее в последний год анализируемого периода расширение внебольничной сети кабинетов специалистов: врачей-психиатров, психотерапевтов и сексологов.

Большое значение для обеспечения доступности любого вида медицинской помощи имеет кадровый потенциал. В 2019-2023 гг. в психиатрической службе страны продолжилось наметившееся в предыдущие годы уменьшение кадрового состава специалистов с медицинским образованием. На начало 2024 г. психиатрическая помощь населению в медицинских организациях государственной системы здравоохранения оказывалась 12 297 врачами-психиатрами (включая сексологов и судебно-психиатрических экспертов), что в расчете на 10 тысяч населения составляло 0,84. Число работающих в службе специалистов за 5 лет сократилось на 504 человека (рис. 1).



Р и с у н о к 1. **Динамика кадрового состава специалистов с медицинским образованием**

К положительным явлениям динамики в сфере оказания психиатрической помощи следует отнести смену негативного тренда пополнением штата в 2023 г. 82 специалистами. Произошедшее за год увеличение числа физических лиц врачей-психиатров обусловило повышение уровня обеспеченности с 0,83 до 0,84 на 10 тысяч населения. Важным моментом при этом является изменение соотношения кадрового потенциала внебольничных и стационарных подразделений психиатрической службы с ростом доли должностей психиатров, занятых на амбулаторном приеме, в общей численности занятых должностей (с 49,9% в 2019 г. до 52,2% в 2023 г.), и пропорциональным их уменьшением в круглосуточном стационаре (с 45,6% до 43,4%). Динамика показателя свидетельствует о продолжающемся развитии стационарозамещающих организационных технологий в психиатрической службе страны.

Психиатрическая помощь детям в 2023 г. оказывалась 1 508 врачами-психиатрами, в 2019 г. таких специалистов было на 127 человек (9,2%) меньше. Следует отметить произошедший в 2023 г. впервые за последние годы отчетливый рост количества данных специалистов. Это определило существенное увеличение показателя обеспеченности населения детскими врачами-психиатрами – с 0,53 в 2019 г. до 0,59 в 2023 г. Однако число детских врачей-психиатров по-прежнему существенно меньше имеющейся потребности: в 2023 г. для приема детского населения предусматривалось 2503,25 ставки, что в 1,6 раза превышает количество физических лиц специалистов этого профиля.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о произошедшем в стране выраженном уменьшении кадрового состава специалистов для оказания психиатрической помощи подросткам (со 118 специалистов в 2019 г. до 26 в 2023 г.). Это явилось результатом изменившегося нормативного правового регулирования организации психиатрической помощи населению с изъятием из Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения и Номенклатуры должностей медицинских и фармацевтических работников должности «врач-психиатр подростковый» [7]. После вступления этих нормативных актов в законную силу количество штатных и занятых должностей специалистов значительно сократилось. Обеспеченность населения врачами-психиатрами для оказания медицинской помощи подросткам по числу занятых должностей за год снизилась с 0,38 до 0,09 на 10 тысяч населения. Доступность медицинской помощи подростковому населению всё в большей степени обеспечивается детскими врачами-психиатрами и психиатрами для приема взрослого населения. Именно на эти должности, вероятно, перешли специалисты, ранее занимавшие должность «врач-психиатр подростковый». Это отчасти определило произошедший рост числа детских врачей-психиатров, сведения о котором представлены выше.

Анализ кадрового потенциала специалистов, обеспечивающих оказание психотерапевтической помощи населению, позволяет говорить о росте её доступности за последний год. После вступления в силу Приказа Минздрава России от 14.10.2022 № 668н произошло увеличение количества психотерапевтических отделений и кабинетов. Характер изменения численности работающих в психиатрической службе врачей-психотерапевтов также имел положительную динамику. К началу 2024 г. в службе работал 1 221 врач-психотерапевт, что на 34 человека больше, чем в 2022 г. Однако в целом с 2019 по 2023 г. их численность сократилась на 120 человек (8,9%); число штатных должностей этих специалистов снизилось на 525,75 ставки и составило 3 072,5.

Наряду с врачебным персоналом в оказании медицинской помощи лицам с психическими расстройствами задействованы специалисты с немедицинским образованием – медицинские психологи, специалисты по социальной работе и социальные работники. Необходимость их участия в лечебном процессе в том числе определяется биопсихосоциальной детерминацией психического здоровья и болезни. Мультидисциплинарный принцип курации пациентов повышает их социальную адаптацию и эффективность биологической терапии психических расстройств, снижая вероятность неблагоприятной динамики, а также риска суицидальных и общественно опасных действий. В 2023 г. в организациях психиатрического профиля были заняты должности: 4 358,25 медицинских психологов, 1 098,25 социальных работников и 941,75 специалистов по социальной работе. За 5 лет отмечается общая позитивная динамика их числа, наиболее выраженная у медицинских психологов с увеличением доли этих специалистов и обеспеченности ими во внебольничных подразделениях психиатрической службы. Негативным остается тренд количества социальных работников с ежегодным снижением количества этих специалистов. Результаты проведенного анализа позволяют сделать вывод, что штат этих специалистов не соответствует потребностям службы, хотя имеются кадры для обеспечения полипрофессиональной бригадной модели оказания помощи пациентам, их количество недостаточно. Вступивший в силу с 1 июля 2023 г. Приказ Минздрава РФ от 14 октября 2022 г. № 668н [7] направлен на развитие и повсеместное внедрение психосоциальной реабилитации пациентов. Им предусмотрено наличие как широкого спектра медицинских подразделений, предназначенных для оказания такой помощи, так и комплектация их штата квалифицированными сотрудниками. Это требует интенсификации усилий организаторов психиатрических служб по привлечению специалистов с немедицинским образованием. В целом приведенные данные относительно кадрового потенциала психиатрической службы свидетельствуют о сохраняющейся в стране выраженной потребности в специалистах, которые оказывают медицинскую помощь лицам с психическими расстройствами и расстройствами поведения. Последовавшие вслед за изменением нормативно-правовой базы позитивные сдвиги нуждаются в их расширении в федеральных округах и регионах страны.

В процессе анализа установлено, что реорганизация сети психиатрических учреждений в анализируемый период характеризовалась развитием и укреплением внебольничных подразделений.

Известно, что терапия психических расстройств в амбулаторных условиях обладает рядом преимуществ в экономическом, клиническом и социальном плане по сравнению со стационарным лечением, не уступая при этом в качестве получаемых результатов. Степень развития внебольничной помощи влияет на уровень госпитализации, её продолжительность, повторность поступлений, распространенность неблагоприятных последствий психических заболеваний, к которым относятся инвалидизация и общественно опасное поведение пациентов. В этой связи оправдан перенос центра тяжести в организации психиатрической помощи на амбулаторное звено.

Определено, что происходившее в стране развитие стационарозамещающих технологий сопровождалось перераспределением кадрового потенциала между звеньями психиатрической службы с увеличением численности специалистов, обеспечивающих оказание помощи населению в амбулаторных условиях. В 2023 г. преобладающее число врачей-психиатров (52,2%), психотерапевтов (61,8%), медицинских психологов (53,8%) работали во внебольничных подразделениях. Нагрузка, приходящаяся на каждую занятую должность врача-психиатра, была значительной за весь анализируемый период времени и в среднем составляла 5 300-5 700 посещений в год. Обращает на себя внимание преобладание в их структуре посещений не по поводу заболевания, а так называемых профилактических, их доля в 2023 г. составляла 53,4%. Это обращения граждан во внебольничные подразделения службы в основном в связи с необходимостью получения различного рода справок. И хотя доля посещений к участковому психиатру по поводу заболеваний в общем их числе за 5 лет несколько возросла (с 44,7% в 2019 г. до 46,6% в 2023 г.), однако по-прежнему составляет менее 50%. Из этого следует, что на прием пациентов, в том числе с тяжелыми формами психической патологии, врач-психиатр затрачивает меньший объем времени, чем на профилактические посещения. Существенная часть трудовой нагрузки, приходящаяся на профилактическую работу психиатров, в общей структуре посещений пациентов определяет целесообразность проведения дополнительного анализа сложившейся ситуации.

Фактически ранняя диагностика психических расстройств имеет существенное значение на протяжении всего процесса оказания специализированной медицинской помощи и его результата. Выявление лиц с психической патологией является одной из основных задач внебольничных подразделений психиатрических служб. Показатель первичной заболеваемости населения психическими расстройствами, с одной стороны, отражает распространенность этого вида патологии в общероссийской популяции, с другой стороны – его величина зависит от целого ряда факторов. К примеру, на неё могут оказывать влияние социально-экономические трудности, переживаемые обществом (потеря дохода, безработица, экономическая незащищенность и социальное неравенство), как это было в 90-е гг. прошлого века. Важным аспектом является стигматизация психиатрической службы, во многом определяющая уровень доверия населения к специалистам данного профиля, и желание обратиться к ним за помощью. Существенное влияние оказывают и организационные моменты: обеспеченность населения специалистами в области охраны психического здоровья и их наличие в сельской местности, доступность и дифференциация квалифицированной помощи для разных возрастных категорий населения с различными формами патологии. Особое значение имеет активность специалистов внебольничных подразделений, их взаимодействие с врачами других специальностей и сотрудниками иных ведомств по этому вопросу.

В 2023 г. у 460 365 граждан страны диагноз психического расстройства был установлен впервые в жизни, в 2019 г. их количество составляло 458 309, т.е. за 5 лет произошел прирост лишь на 0,4%. Среди первично диагностированных преобладали лица в возрасте 0-14 лет (29,8%), 60 лет и старше (28,9%). Показатель первичной заболеваемости увеличился на 1,4% – с 309,9 до 314,4 на 100 тысяч населения. Установлен его значительный рост у лиц молодого возраста (в возрасте 15-17 лет – на 18,7%, 18-19 лет – на 17,9%, 20-39 лет – на 14,4%). Значение показателя имело определенные гендерные различия – в 2023 г. его величина в категории мужчин на 14,3% превышала таковую в группе женщин.

Таблица 2. **Характеристика психических расстройств у лиц с впервые в жизни установленным диагнозом по основным диагностическим группам (РФ)**

Диагностическая группа психических расстройств	Абсолютное число				Темп прироста, % 2023/2019
	2019 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	
Психические расстройства (всего)	458309	429626	460141	460365	0,4
Психозы и состояния слабоумия	92018	83823	87504	85610	-7,0
Психические расстройства непсихотического характера	336706	319762	344192	346255	2,8
Умственная отсталость	29585	26041	28445	28500	-3,7

В таблице 2 показано, что нозологическая структура психической патологии у лиц с впервые в жизни установленным диагнозом не претерпела существенных изменений. Удельный вес диагностической категории «психозы и состояния слабоумия» составлял 20,1% в 2019 г. и 18,6% в 2023 г. На долю непсихотических психических расстройств приходилось 73,5% и 75,2%, умственной отсталости – 6,4% и 6,2% соответственно. Обращает на себя внимание снижение выявления расстройств психотического характера (психозы и слабоумие) на 7,0% и умственной отсталости на 3,7% при одновременном росте первичной регистрации лиц с непсихотическими психическими расстройствами на 2,8% за 5 лет.

Сопоставление территорий по уровню выявления лиц с психическими расстройствами выявило существенные различия. В ряде субъектов РФ значение данного показателя почти в 2 раза превышало средние данные по стране: Архангельская область (703,7), Алтайский край (661,8), Республика Карелия (644,7), Ненецкий АО (611,4), Томская область (536,4). В то время как в некоторых регионах данный показатель был в 3-4 раза ниже: Чеченская Республика (65,5), Севастополь (67,4), Республика Тыва (98,1), Брянская область (105,4). Низкие величины могут быть следствием ограниченной доступности специализированной помощи для населения, отсутствия работы, направленной на популяризацию знаний о психическом здоровье, недостаточного межведомственного взаимодействия. Это вызывает обеспокоенность в связи с возможными негативными последствиями из-за отсутствия своевременной диагностики и квалифицированной медицинской помощи больным, в виде их социальной дезадаптации, утраты трудоспособности, общественно опасного поведения.

В 2023 г. диагноз психического расстройства впервые в жизни был установлен 137 057 детям в возрасте от 0 до 14 лет, что на 0,8% больше их количества в 2019 г. Уровень первичного выявления детей с психическими расстройствами в расчете на 100 тысяч населения за 5 лет увеличился на 2,4%. Существенный рост показателя отмечался при аутизме (74,6%), острых и преходящих неорганических психозах (106,7%), аффективных психозах (37,4%), шизотипических расстройствах (19,9%). Специфика нозологической структуры психической патологии в данной возрастной группе определяется выраженным преобладанием психических расстройств непсихотического характера, которые составляют более 3/4. Их доля в 2023 г. была равна 78,6%. Особенностью также является существенный удельный вес умственной отсталости в структуре первичной заболеваемости (14,2% в 2023 г.) и низкая доля психических расстройств психотического характера (7,2%).

За анализируемый период существенно возрос показатель первичного выявления психической патологии в подростковом возрасте. Количество несовершеннолетних 15-17 лет с впервые в жизни установленным диагнозом психического расстройства возросло на 23,6% (с 22 292 в 2019 г. до 27 549 в 2023 г.), причем во всех нозологических группах: при психических расстройствах непсихотического характера рост составил 26,7%, в группе психозов и состояний слабоумия – 16,6%, умственной отсталости – 9,2%. Допризывной возраст данной категории лиц определяет прохождение медицинских освидетельствований для решения вопроса о годности к службе в армии, а также в период поступления в средние специальные и высшие учебные заведения. Данные обстоятельства способствуют увеличению выявления психических расстройств и отчасти определяют превышение величины первичной заболеваемости в данной возрастной подгруппе над аналогичными данными взрослой и детской популяций. Рост показателя первичной заболеваемости в расчете на 100 тысяч подросткового населения за 5 лет составил 18,7% (с 500,9 в 2019 г. до 594,7 в 2023 г.). Наиболее существенное увеличение его величины произошло при шизотипических расстройствах (10,2%), острых и преходящих неорганических психозах (12,7%), аутизме (145,1%), аффективных непсихотических расстройствах (59,1%), невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах (46,8%).

Известно, что показатель общей заболеваемости населения психическими расстройствами лишь отчасти отражает истинную ситуацию с их распространенностью в популяции. Это так называемая учтенная заболеваемость, включающая количество лиц, либо самостоятельно обратившихся за специализированной помощью в медицинские организации, либо выявленных специалистами психиатрических служб. Анализ контингентов больных, получающих специализированную помощь в медицинских организациях психиатрического профиля, свидетельствует об отсутствии выраженной динамики их количества за 5 лет. В 2023 г. в психиатрической службе страны было зарегистрировано 3 982 601 человек, что сопоставимо с данными за 2019 г. (3 934 058 человек), рост составил лишь 1,2% (табл. 3). Установлено существенное увеличение численности пациентов в возрасте 18-19 лет (на 19,5%) и 15-17 лет (на 12,2%). Однако в целом возрастная структура не претерпела существенных изменений – наиболее многочисленными были возрастные категории 20-39 лет (26,6%) и 40-59 лет (24,0%). Доля мужчин преобладала на протяжении всего анализируемого периода (56,1% в 2019 г. и 55,2% в 2023 г.).

Таблица 3. **Характеристика психических расстройств у пациентов, зарегистрированных в психиатрической службе, по основным диагностическим группам (РФ)**

Диагностическая группа психических расстройств	Абсолютное число				Темп прироста, % 2023/2019
	2019 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	
Психические расстройства (всего)	3934058	3866923	3932286	3982601	1,2
Психозы и состояния слабоумия	1090557	1073578	1075058	1075365	-1,4
Психические расстройства непсихотического характера	2007985	1985526	2050191	2102580	4,7
Умственная отсталость	835516	807819	807037	804656	-3,7

Показатель общей заболеваемости психическими расстройствами в 2023 г. составлял 2 719,5 на 100 тысяч населения, что на 2,2% больше, чем показатель 2019 г. (2 659,9). Его наибольший рост (на 13,1%) отмечен у лиц 18-19 лет. Самые высокие величины в 2023 г. установлены среди молодежи в возрастных категориях 18-19 и 15-17 лет (5 821,8 и 5 005,5 на 100 тысяч населения), самые низкие – у лиц 40-59 (2 330,5 на 100 тысяч населения).

В нозологической структуре психических расстройств у пациентов, зарегистрированных в психиатрической службе, существенных изменений не обнаружено. Преобладали психические расстройства непсихотического характера, доля которых в 2019 г. составляла 51,0%, к 2023 г. произошел её рост до 52,8%. На втором месте по распространенности находилась группа психозов и состояний слабоумия: 27,7% в 2019 г. и 27,0% в 2023 г. За 5 лет в этой группе на 87,0% увеличилась численность пациентов с аутизмом.

Показатель общей заболеваемости психическими расстройствами в субъектах РФ в 2023 г. варьировал от 914,7 в Чеченской Республике до 5 898,8 в Чукотском АО. Наиболее низкие его значения отмечались также в Севастополе (1 149,3), Кабардино-Балкарской Республике (1 463,7), Республике Ингушетия (1 509,0), Республике Северная Осетия (Алания) (1 531,7), Москве (1739,7), Республике Тыва (1 927,2). Существенно превышали средний уровень по РФ показатели в Ямало-Ненецком АО (4 955,2), Еврейской А О (4 686,8), Ивановской (4 302,6) и Орловской (4174,6) областях, Ненецком АО (3 878,4), Республике Бурятия (3 805,7).

В 2023 г. в психиатрической службе страны было зарегистрировано 708 487 детей 0-14 лет, что на 1,6% больше их числа в 2019 г. (697 553). Показатель общей заболеваемости детей психическими расстройствами увеличился на 3,2% (с 2 688,7 на 100 тысяч населения в 2019 г. до 2 773,9 в 2023 г.). Наибольшую распространенность имели психические расстройства непсихотического характера (их доля в нозологической структуре в 2023 г. 67,5%). На фоне снижения в детской популяции распространенности шизофрении (на 9,8%) и умственной отсталости (на 5,3%) существенно возросла величина диагностики аутизма (на 77,4%), шизотипических расстройств (на 26,7%), шизоаффективных психозов (на 27,6%), острых и преходящих неорганических психозов (на 90,1%).

Результаты анализа свидетельствуют о росте на 12,2% числа подростков, зарегистрированных в психиатрической службе (231 863 в 2023 г.). Показатель общей заболеваемости увеличился на 7,7% и составил 5 005,5 на 100 тысяч населения. Распространенность психических расстройств непсихотического характера в подростковой популяции возросла на 16,7%.

Сравнение данных об учтенных уровнях распространенности психических расстройств и показателей, полученных отечественными и зарубежными учеными в результате эпидемиологических исследований, подтверждают, что в лечебные учреждения психиатрического профиля обращаются не более 25-35% всех психически больных. Большая часть оставшихся лиц являются пациентами соматических поликлиник. К факторам, оказывающим влияние на данную ситуацию, относятся стигматизация, особенности организации и ресурсная обеспеченность психиатрической службы, её приближенность к населению, развитие стационарозамещающих форм оказания специализированной помощи. Возможными мерами по улучшению сложившейся ситуации являются последовательная работа по комплектации психиатрической службы профильными специалистами с обеспечением доступности помощи вне зависимости от места проживания гражданина, расширение сети внебольничных подразделений с дневными стационарами, организация приема психотерапевтов и медицинских психологов в соматических поликлиниках, а также психосоматических отделений в многопрофильных больницах.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о существенной доле лиц с неблагоприятно протекающими формами психических расстройств в общем контингенте находящихся под наблюдением в психиатрической службе пациентов, что подтверждается высокими показателями инвалидизации. В 2023 г. 1 049 973 человек в РФ имели инвалидность в связи с психическим заболеванием, т.е. 26,4% от общего числа зарегистрированных в психиатрической службе лиц с психическими расстройствами. В структуре инвалидности преобладала доля больных, имеющих I и II группы (табл. 4).

Таблица 4. **Структура пациентов, имеющих инвалидность вследствие психических расстройств, по группам инвалидности (РФ) (на конец отчетного года)**

Группа инвалидности	2019 г.	2022 г.	2023 г.	Темп прироста, %, 2023/2019
I и II группы (абс. число)	770 455	724 445	720 541	-6,5
доля в структуре инвалидности (%)	73,0	69,7	68,6	-6,0
III группа (абс. число)	124 522	132 735	136 937	10,0
доля в структуре инвалидности (%)	11,8	12,8	13,0	10,6
Инвалиды до 17 лет включительно (абс. число)	160 611	181 992	192 495	19,9
доля в структуре инвалидности (%)	15,2	17,5	18,3	20,5

За 5 лет количество инвалидов уменьшилось на 5 615 человек (0,5%). При наблюдавшемся снижении общего количества инвалидов число лиц с впервые оформленной инвалидностью вследствие психического заболевания существенно (на 19,5%) возросло – до 49 493 в 2023 г. Показатель первичной инвалидности вследствие психических расстройств вырос на 20,7% (с 28,0 до 33,8 на 100 тысяч населения). Важно отметить большую долю лиц трудоспособного возраста в общем числе инвалидов вследствие психических расстройств (48,0% в 2023 г.). При этом установлена крайне низкая доля работающих инвалидов, не превышавшая 3,0% за весь анализируемый период времени. В последние десятилетия сократились возможности обеспечения трудовой занятости больных с хроническими психическими расстройствами. Подразделений трудовой реабилитации в психиатрической службе с каждым годом становится всё меньше. К позитивной тенденции можно отнести увеличение числа ЛТМ за последний год анализируемого периода, однако их количество всё ещё остается недостаточным. Обеспокоенность вызывает продолжение наблюдавшегося в предыдущие годы роста числа детей с инвалидностью по психическому заболеванию, который за 5 лет составил 19,9%. В 2023 г. произошли изменения диагностической структуры детской инвалидности. Преобладание доли детей-инвалидов в связи с наличием умственной отсталости, имевшее место в предыдущие годы, сменилось доминированием диагностической группы «другие психические расстройства» (49,2%). Их доля стала существенно больше, чем в 2019 г. (38,4%), преимущественно за счет детей с аутизмом (77,2%). На фоне этого роста наблюдалось интенсивное снижение доли детской инвалидности вследствие умственной отсталости (с 57,9% до 48,0%).

Наряду с оказанием квалифицированной помощи лицам с хроническими психическими расстройствами, деятельность врачей-психиатров имеет существенную профилактическую направленность, важной её частью является курация лиц с непсихотическими формами патологии. Именно поэтому на протяжении всего анализируемого периода в структуре внебольничного контингента преобладала доля пациентов, получающих консультативно-лечебную помощь (59,8% в 2019 г. и 62,3% в 2023 г.). Это свидетельствует о соблюдении врачами-психиатрами норм Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании». В соответствии с этим законодательным актом диспансерное наблюдение устанавливается только в отношении лиц с хроническими психическими расстройствами, неблагоприятно протекающими, часто обостряющимися. Поэтому по мере повышения эффективности применяемой психофармакотерапии и иных форм лечебно-реабилитационной работы число состоящих под диспансерным наблюдением больных уменьшается. Однако в некоторых регионах страны до сих пор доля диспансерного наблюдения является превалирующей и превышает 60%. Вместе с тем её значение менее 30%, имевшееся в 2023 г. в 7 субъектах РФ, также вызывает обоснованные сомнения в квалификации состояния пациентов при выборе вида наблюдения за ними. Это подтверждает необходимость дальнейшей работы по повышению качества оказания психиатрической помощи в этих территориях с достижением соответствия норме федерального законодательства.

К сожалению, динамика применения недобровольных видов психиатрической помощи (недобровольное психиатрическое освидетельствование, госпитализация в психиатрический стационар в недобровольном порядке) также доказывает необходимость повышения компетенций специалистов по данному вопросу. Подтверждением этого вывода являются низкие показатели применения и крайне незначительный рост количества недобровольных психиатрических освидетельствований (2019 г. – 3 947, 2023 г. – 3 980). До сих пор имеются регионы (в 2023 г. их было 32), в которых отсутствуют лица, недобровольно освидетельствованные врачом-психиатром. Тревогу вызывает и низкий уровень недобровольной госпитализации. Число больных, в отношении которых помещение в психиатрическую больницу оформлено как недобровольное, за 5 лет сократилось на 20,3% (с 45 691 человека в 2019 г. до 36 436 в 2023 г.).

Доля недобровольных помещений в больницу к общему числу госпитализаций также уменьшилась и составляла в 2023 г. лишь 5,3% (2019 г. – 6,1%). Низкие значения показателей и их отрицательная динамика определяют необходимость повышения правового уровня оказания психиатрической помощи, обучения персонала, обеспечения повсеместного контроля реализации норм закона, касающихся недобровольных видов помощи.

Международные принципы защиты психически больных и улучшения психиатрической помощи направлены на реорганизацию системы её оказания, включая услуги, предоставляемые психиатрическими стационарами, с обеспечением рационального и качественного лечения на основе биопсихосоциального подхода [1, 2]. Законодательство о психиатрической помощи нашей страны в полной мере соответствует указанным принципам. Это определяет высокие требования к материальному оснащению, кадровым ресурсам и организации процесса оказания медицинской помощи в психиатрическом стационаре. Существующая сеть медицинских организаций, предоставляющих медицинскую помощь при психических расстройствах и расстройствах поведения в круглосуточном стационаре, состоит из психиатрических больниц, стационарных подразделений в структуре психоневрологических диспансеров, психиатрических отделений в составе многопрофильных больниц. Как уже было сказано выше, в последние десятилетия осуществлялся своего рода переход от институциональной психиатрической помощи к стационарозамещающим технологиям в психиатрии. За анализируемый период продолжилось сокращение стационарного сегмента службы. Число психиатрических больниц существенно уменьшилось: со 180 в 2019 г. до 147 в 2023 г. (сокращение на 18,3%). Аналогичную динамику имело количество психоневрологических диспансеров с функционирующими в их составе круглосуточными стационарами. В 2019 г. таких учреждений было 59, в 2023 г. только 50 психоневрологических диспансеров имели стационары (снижение на 15,2%). В 2019 г. в стране насчитывалось 128 096 психиатрических коек, к 2023 г. их количество уменьшилось на 5 559 (4,3%) и составило 122 537 коек. Изменения в сторону снижения произошли как в численности коечного фонда для взрослых, так и психиатрических коек для детей, экспертных и психосоматических коек. Число психиатрических коек для детей за 5 лет уменьшилось до 6 275 (на 2,3%), в 2023 г. их доля в структуре круглосуточного коечного фонда составляла 5,1%. Уменьшение коечного фонда повлекло за собой сокращение числа специалистов, занятых оказанием помощи в стационаре, с их перераспределением во внебольничные подразделения. Соответственно изменилось соотношение кадров между стационарным и внебольничным звеньями службы.

Кроме того, обращает на себя внимание произошедший за последний год анализируемого периода существенный рост числа соматопсихиатрических коек – с 1 492 в 2022 г. до 2 324 в 2023 г. (на 55,8% за год). Это связано с включением соматопсихиатрических отделений в перечень медицинских подразделений, предусмотренных к организации в соответствии с новым Порядком оказания медицинской помощи лицам с психическими расстройствами и расстройствами поведения (утв. приказом Минздрава России от 14 октября 2022 г. № 668н). Однако опыт выездных мероприятий с анализом деятельности психиатрических служб субъектов РФ свидетельствует о несоблюдении стандартов их оснащения и рекомендуемых штатных нормативов, а также нахождении в них пациентов, не соответствующих профилю и функциям указанных подразделений (постинсультные больные, лица старших возрастных групп с тяжелой неврологической, хирургической и соматической патологией). Сложившаяся ситуация свидетельствует о целесообразности организации подобных отделений в структуре многопрофильных больниц.

В 2023 г. количество круглосуточных психиатрических коек составляло 122 537, из них 116 262 (94,9%) – для взрослых и 6 275 (5,1%) – для детей. Показатель обеспеченности за 5 лет снизился на 3,4% и был равен в 2023 г. 8,37 на 10 тысяч населения. Обнаружены его существенные различия в территориальных субъектах РФ. В 2023 г. максимальные показатели выявлены в Орловской (18,6), Смоленской (17,1), Костромской (16,9), Курской (14,6), Новгородской (14,5), Ярославской (13,4) областях, Еврейской АО (14,0). Их значения в 2,2-1,6 раза превышали средние по стране. Столь высокие показатели свидетельствуют о преобладании в указанных субъектах РФ затратного стационарного звена психиатрической помощи. Такое положение не соответствует современной парадигме развития психиатрических служб с опорой на стационарозамещающие технологии и лечение без изоляции пациента от общества.

Несмотря на проведенное в стране существенное сокращение мощности психиатрических стационаров, в ряде субъектов РФ этот процесс пока далек от окончательного завершения. Наличие избыточного количества круглосуточных коек подтверждается результатами анализа показателей их деятельности. В частности обращают на себя внимание недостаточная (ниже соответствующего нормативного показателя, равного 340 дням) загруженность коек и, следовательно, низкая рентабельность и некорректное использование имеющихся ресурсов на протяжении всего анализируемого периода.

Уменьшение стационарного звена психиатрической службы затрудняет увеличение среднего числа дней занятости койки. Напротив, данный показатель снизился за 5 лет на 15,0%. В 2019 г. каждая койка этого профиля в среднем по стране работала 328 дней, а к 2023 г. нагрузка на койку уменьшилась до 313 дней. Эта динамика обусловлена снижавшимся на протяжении всего анализируемого периода уровнем госпитализации. К 2023 г. сокращение числа госпитализированных составило 8,7% (до 685 907 случаев за год). Кроме того, за 5 лет уменьшилась средняя длительность пребывания в стационарах выбывших пациентов с психическими расстройствами (с 63,3 дня в 2019 г. до 62,6 дня в 2023 г.). Вследствие этого, несмотря на сокращение количества коек, при снижении уровня госпитализации, который шел более быстрыми темпами, и уменьшении длительности лечения часть имеющихся коек не используется. Это определяет сохранение проблемы финансовой неэффективности круглосуточных коек и необходимость их дальнейшей реструктуризации с перепрофилированием подразделений, последовательным развитием стационарозамещающих технологий и психосоциальной реабилитации.

Несмотря на уменьшение уровня госпитализации, изменения нозологической структуры психических расстройств у контингентов получающих лечение в стационарах больных за 5 лет не произошло. Среди них по-прежнему преобладают больные с психозами и состояниями слабоумия (51,8% в 2019 г. и 51,6% в 2023 г.). Это определяется достаточно однородной динамикой снижения числа поступивших в стационар пациентов по всем диагностическим группам заболеваний. К позитивным тенденциям можно отнести сокращение на 14,7% числа поступивших для лечения заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ, а также существенное (на 22,1%) уменьшение среди поступивших количества лиц, признанных психически здоровыми. Это свидетельствует о росте обоснованности помещения пациентов в психиатрический стационар.

Значимым параметром работы подразделений психиатрической службы является динамика числа повторных поступлений пациентов в течение года. Для анализа использован показатель повторности, рассчитанный как доля повторно госпитализированных пациентов среди всех поступивших в течение года. Установлен рост показателя на протяжении анализируемого периода во всех нозологических группах психических расстройств: доля повторных поступлений в психиатрический стационар возросла с 19,0% в 2019 г. до 21,2% в 2023 г. Наиболее высокие значения отмечаются у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (23,8% в 2019 г. и 26,6% в 2023 г.).

Рост показателя повторной госпитализации отмечался в 57 регионах страны, наиболее выраженный в Республике Калмыкия (с 23,3 до 38,2%), Республике Тыва (с 23,8 до 54,4%), Республике Хакасия (с 16,5 до 65,8%), Сахалинской области (с 27,4 до 49,7%), Еврейской АО (с 17,1 до 69,6%). Возможными причинами высокого уровня регоспитализации могут быть низкое качество диспансерного наблюдения и в целом лечения пациентов в амбулаторных условиях, ограниченная доступность внебольничной помощи из-за дефицита кадров врачей-психиатров, недостаточности либо отсутствия мест в дневных стационарах, нерешенные проблемы медикаментозного обеспечения, в том числе препаратами с пролонгированным действием. В каждом субъекте РФ необходимо проведение соответствующего анализа с определением оптимальных мер по улучшению ситуации.

Необходимо отметить и другую проблему психиатрического стационара: сохранение значительной доли пациентов, находящихся в стационаре более года. За 5 лет произошло некоторое её увеличение (с 20,5% в 2019 г. до 21,1% в 2023 г.). В 2023 г. в 14 территориях она превышала 30%. Количество таких больных в психиатрических стационарах страны составляло 20 758 человек. Безусловно, контингент лиц с длительным пребыванием в стационарах неоднороден. В него входит значительная часть больных, в отношении которых по решению суда исполняются принудительные меры медицинского характера после совершения общественно опасных действий. В 2023 г. их насчитывалось 68,1% от общего числа пациентов со сроками госпитализации более года. Однако существенную его долю также составляют пациенты, длительное время находящиеся в стационаре по социальным показаниям. Для этой категории актуально наличие эффективной системы психосоциальной реабилитации. Важной задачей является определение и развитие потенциала их адаптации в социуме, самостоятельного проживания, восстановление семейных связей для последующего перевода во внебольничные условия. В настоящее время объем проводимой с данным контингентом пациентов реабилитационной работы недостаточен. Этому во многом препятствуют дефицит кадров, дефицит реабилитационных подразделений; актуально также смещение акцента в работе медицинских психологов на проведение экспериментально-психологических исследований с крайне незначительным их занятием психологической коррекции. Кроме того, часть контингента больных с хроническими, неблагоприятно протекающими психическими расстройствами, находящихся в стационаре свыше года, нуждается в помещении в психоневрологические интернаты, организованные в системе социального обеспечения.

Наличие в ряде территорий страны весомого контингента таких пациентов представляет существенную проблему для психиатрической службы, препятствует дальнейшему развитию и деинституционализации, её решение требует ускорения процесса их оформления и перевода в психоневрологические интернаты. Важной мерой, направленной на изменение сложившейся ситуации, также является контроль обоснованности госпитализации в психиатрический стационар.

В данном аспекте сохраняет актуальность проблема стигматизации, незащищенности психически больных на фоне недостаточных ресурсов для обеспечения их социальной поддержки. Потребность в местах в психоневрологических интернатах превышает их наличие в регионах страны. Ситуация усугубляется характерным для лиц с тяжелыми расстройствами недостатком навыков самообслуживания и межличностного общения, адаптации в повседневной жизни, проблемами утраты жилья и социальных связей. Происходящая в стране реорганизация психиатрической службы с сокращением психиатрических стационаров приводит к необходимости проживания пациентов вне лечебных учреждений, самостоятельного решения социальных проблем и адаптации в обществе. Изменение вектора развития психиатрической помощи со стационарного звена на помощь пациенту в амбулаторных условиях, являясь позитивным по своей сути, требует укрепления и развития внебольничных подразделений с дифференциацией помощи разным контингентам больных, применения мультидисциплинарного формата взаимодействия специалистов, сочетания психофармакотерапии с психотерапевтическими и реабилитационными методами, соблюдения преемственности при осуществлении лечения. Работа по восстановлению или формированию недостаточных либо утраченных в результате болезни когнитивных, мотивационных и эмоциональных ресурсов личности пациента, умений решать проблемы социально приемлемым способом имеет протективное значение, способствуя социальной адаптации. Однако до сих пор психиатрические службы ряда регионов страны прежде всего ориентированы на медицинскую модель оказания помощи и в недостаточной степени отвечают потребностям пациентов в решении их социальных проблем. По данным официальной отчетности, доля лиц, получивших курс лечения/реабилитации бригадным методом, составляла в 2023 г. лишь 11,1% в общем контингенте пациентов внебольничных подразделений, что является недостаточным и свидетельствует о необходимости расширения реабилитационной работы. Это во многом будет способствовать интеграции лиц с психическими расстройствами в общество и повышению качества их жизни.

Следует отметить возрастающую роль дневных стационаров в процессе оказания психиатрической помощи. К сожалению, сокращение круглосуточного коечного фонда не повлекло за собой равнозначного расширения их сети. В 2023 г. в целом по стране было развернуто 22 206 мест в профильных дневных стационарах. Это лишь на 383 (1,8%) больше, чем в 2019 г. Рост количества пролеченных больных за 5 лет составил только 2,6%. Показатель обеспеченности местами на 10 тысяч населения остался низким и в 2023 г. был равен 1,51. Помимо субъектов РФ с количеством мест в дневных стационарах более 500, имеются и такие, где их значительно меньше вплоть до полного отсутствия в 4 субъектах РФ. Беспокойство вызывает также произошедшее за 5 лет сокращение числа мест и показателя обеспеченности населения этой ресурсосберегающей формой помощи в 9 регионах страны.

Таким образом, на сегодняшний день можно констатировать, что проводимое в стране сокращение стационарного звена опережало развитие стационарозамещающих технологий. В настоящее время количество мест в дневных стационарах составляет лишь 18,1% от числа коек в стационарах. При сокращении круглосуточных коек на 5 509 за 5 лет увеличение мощности дневного стационара составило лишь 383 места. Это свидетельствует о необходимости дальнейшей работы по модернизации психиатрической службы. Сеть дневных стационаров, кадровый потенциал внебольничных подразделений нуждаются в дальнейшем укрупнении с перераспределением ресурсов, освобождающихся вследствие сокращения стационарного звена. Необходимы последовательные усилия по наращиванию мощности стационарозамещающих технологий, обеспечению перехода от преимущественно биологической к биопсихосоциальной модели оказания помощи, основанной на мультидисциплинарном взаимодействии специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование является продолжением ранее начатого отраслевого мониторинга и посвящено анализу деятельности психиатрической службы страны за период с 2019 по 2023 г. Полученные результаты свидетельствуют о продолжении работы по структурному реформированию процесса оказания психиатрической помощи. Основными векторами реструктуризации являлись деинституционализация с сокращением избыточного фонда круглосуточных стационаров, повышение доступности стационарозамещающих технологий, реализация мультидисциплинарного подхода в работе с пациентами с развитием психолого-психиатрического направления, дестигматизация и повышение доступности специализированной помощи.

Данные сравнительного анализа позволяют утверждать, что произошедшие изменения в нормативно-правовом регулировании оказывают позитивное влияние на реализацию этих направлений, способствуют развитию кадрового потенциала, изменению сети медицинских организаций и подразделений, улучшению их оснащения. Это уже в краткосрочной перспективе повлечет за собой повышение качества и доступности специализированной помощи.

Мониторинг ресурсного обеспечения психиатрической службы, объема оказанных медицинских услуг во внебольничных условиях и психиатрическом стационаре, характеристик контингентов пациентов позволил определить проблемные аспекты и перспективные направления развития. Эти сведения могут быть положены в основу принятия управленческих решений по вопросам совершенствования организации медицинской помощи по профилю «психиатрия» в субъектах Российской Федерации.

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 учреждения в соответствии с задачами, определенными Уставом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим принципам проведения медицинских исследований Хельсинской декларации ВМА и не требует одобрения Локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Collaboration Within and Between Sectors. Organization of Services for Mental Health. Geneva: WHO, 2003: 92.
2. Комплексный план действий в области психического здоровья на 2013-2030. ВОЗ, 2022. 30 с. WHO Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2030. WHO, 2022: 30. https://iris.who.int/handle/10665/355464 (in Russian).
3. Bloom DE, Cafiero ET, Jane-Llopiz E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S et al. World Economic Forum, Harvard School of Public Health. The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011:49.
4. Mental health, human rights and legislation: guidance and practice. Geneva: World Health Organization and the United Nations (represented by the Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights), 2023:184.
5. Распоряжение Правительства РФ от 23.12.2020 № 3512-р «Об утверждении плана мероприятий по совершенствованию в течение 2020–2024 годов системы оказания психиатрической помощи населению в субъектах Российской Федерации». Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации. [Электронный ресурс]. Order of the Government of the Russian Federation of 23.12.2020 No. 3512-r “On approval of the action plan to improve the system of providing psychiatric care to the population in the constituent entities of the Russian Federation during 2020-2024”. Laws, codes and regulatory legal acts of the Russian Federation. [Electronic resource] (in Russian).
6. Федеральный закон от 4 августа 2023 г. № 465-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании». КонсультантПлюс. [Электронный ресурс]. Federal Law of August 4, 2023 No. 465-FZ “On amendments to the law of the Russian Federation "On psychiatric care and guarantees of citizens' rights in its provision"”. ConsultantPlus. [Electronic resource].URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_454038/ (in Russian).
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 октября 2022 г. № 668н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения». [Электронный ресурс]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 14, 2022 No. 668n “On approval of the Procedure for providing medical care for mental disorders and behavioral disorders”. [Electronic resource]. URL: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211140024 (in Russian).
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 июня 2022 г. № 453н «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения за лицом, страдающим хроническим и затяжным психическим расстройством с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями». [Электронный ресурс]. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 30, 2022 No. 453n “On approval of the Procedure for dispensary observation of a person suffering from a chronic and protracted mental disorder with severe persistent or often exacerbating painful manifestations”. [Electronic resource] URL: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207280028 (in Russian).
9. Шпорт С.В., Макушкина О.А. Нормативно-правовое регулирование деятельности психиатрической службы Российской Федерации на современном этапе. Российский психиатрический журнал. 2023. № 6. С. 4-14. Shport SV, Makushkina OA. Legal regulation of the activities of psychiatric service of the Russian Federation at the present stage. Russian Journal of Psychiatry. 2023;6:4-14. doi: 10.34757/1560-957X.2023.27.6.001 (in Russian).

Поступила в редакцию 30.07.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Шпорт Светлана Вячеславовна, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, главный внештатный специалист психиатр, главный внештатный специалист психиатр-нарколог Минздрава России. Author ID РИНЦ 565257. Author ID Scopus 8315485700. ORCID iD 0000-0003-0739-4121.

Макушкина Оксана Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-организационного отдела ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.П. Сербского» Минздрава России. SPIN-код 7676-1630. SPIN-код РИНЦ 7676-1630. ResearcherID A-5403-2016. Author ID РИНЦ 6507555142. ORCID iD 0000-0002-9081-8257.

✉ Макушкина Оксана Анатольевна, makushkina@serbsky.ru

UDC 614.88:616-082-056.34:616.89-008:616-052:615.859:314.14:324.694(=1.2.470+571)

For citation: Shport S.V., Makushkina O.A. Psychiatric care for the population of the Russian Federation: resource provision and dynamics of indicators. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 82-96. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-82-96

Psychiatric care for the population of the Russian Federation: resource provision and dynamics of indicators

Shport S.V., Makushkina O.A.

FSBI "V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology"
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Kropotkinsky Lane 23, 119034, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Mental health protection of the population is one of the priority tasks of the state policy. Its solution involves determining the degree of priority of the development and implementation of various technologies, treatment methods, and prevention strategies. At the same time, effective provision of medical care, which is designed to ensure a satisfactory level of diagnosis of mental disorders, treatment and rehabilitation of patients, is impossible without monitoring and assessing the quality of work of medical organizations and their divisions. **Objective**: analysis of the organizational characteristics and activities of the psychiatric service of the Russian Federation for the period 2019-2023. **Materials**: data from state statistical reports were used (industry reporting forms: No. 36, 10, 30, 47). The analysis of incidence rates of mental disorders, taking into account the nosological affiliation, was carried out in accordance with the parameters of the adopted state statistical reporting. **Methods**: epidemiological, statistical. **Results**. The characteristics of the system of providing medical care to persons with mental disorders and behavioral disorders are given. The data on the dynamics of resource provision of the country's psychiatric service, patient contingents, and the volume of medical services rendered in outpatient settings and in psychiatric hospitals were obtained. It was found that during the analyzed period of time, the structural reform of the psychiatric service continued in the country with a reduction in the excess fund of round-the-clock hospitals and the development of hospital-substituting technologies, redistribution of human resources with the strengthening of outpatient departments. The trends of the main indicators giving an idea of the availability, characteristics and effectiveness of medical care in the profile of "psychiatry" were revealed. Considerable space is given to the issues of improving its organization. **Conclusion**. The results of the study allow us to evaluate the fulfillment of treatment-and-prophylactic and rehabilitation tasks of the industry, to determine the priority areas of its development. The resulting data give an idea of how the optimization of the regulatory framework for mental health activities can contribute to the improvement of the existing system of psychiatric care. The use of the results of the analysis by the heads of medical organizations of the psychiatric profile, psychiatrists and other specialists will contribute to successful clinical practice based on the development of out-of-hospital forms of care, the implementation of a biopsychosocial approach and interdisciplinary interaction.

Keywords: organization of psychiatric care, psychiatric service, mental disorders and behavioral disorders, contingents of patients registered in the psychiatric service, primary morbidity, disability, hospital-replacing technologies, biopsychosocial approach.

Received July 30, 2024 Accepted December 02, 2024

Shport Svetlana V., D. Sc. (Medicine), general manager 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, chief freelance psychiatrist, chief freelance psychiatrist-narcologist of the Russian Ministry of Health. Author ID RSCI 565257. Author ID Scopus 8315485700. ORCID iD 0000-0003-0739-4121.

Makushkina Oksana A., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Scientific and Organizing Department, 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 7676-1630. ResearcherID A-5403-2016. Author ID RSCI 6507555142. ORCID iD 0000-0002-9081-8257.

✉ Makushkina Oksana A., makushkina@serbsky.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

УДК 616.895:616-039.3:616.89-008.46:616.89-008.47:615.21:616-036.8

Для цитирования: Смирнова Н.С., Симуткин Г.Г., Суровцева А.К., Васильева С.Н., Диденко Е.В. Динамическая оценка нарушений управляющих функций у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством в ходе психофармакотерапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 97-103. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-97-103

Динамическая оценка нарушений управляющих функций у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством в ходе психофармакотерапии

Смирнова Н.С., Симуткин Г.Г., Суровцева А.К., Васильева С.Н., Диденко Е.В.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Нарушение когнитивного функционирования, в том числе управляющих функций в случае аффективных расстройств, является актуальной клинической проблемой. **Цель**: провести сравнительный анализ нарушений управляющих функций у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) и биполярным аффективным расстройством (БАР) с их клинико-динамической оценкой в ходе психофармакотерапии. **Материалы**. В отделении аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ обследованы 32 пациента (24 женщины, 8 мужчин) с РДР в возрасте от 31 до 54 лет и 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин) с текущим депрессивным эпизодом в рамках БАР в возрасте от 20 до 41 года. В качестве базовой терапии РДР и БАР применялись антидепрессанты с наличием прокогнитивного эффекта. **Методы**. Динамическая оценка наличия и степени выраженности различных аспектов нарушений управляющих функций в группах пациентов с РДР и БАР (до начала лечения и на 28-й день терапии) проводилась с помощью психодиагностического тестирования: тест Башня Лондона (Шаллис Т., 1982), тест на вербальную и семантическую беглость, таблицы Шульте (Schulte W.) для исследования способности к концентрации внимания как ведущего компонента в осуществлении функции управления. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета STATISTICA версия 10.0 для Windows. **Результаты**. Управляющая дисфункция является специфичной для аффективных расстройств с относительно большей её выраженностью в случае БАР. На фоне терапии у пациентов с РДР наблюдается более выраженная динамика улучшения управляющих функций, чем у пациентов с БАР, но клиническое значение этого эффекта нуждается в дополнительном изучении. **Заключение**. Учет нарушений управляющих функций может иметь важное значение для оптимизации персонализированного подхода при назначении комплексной психофармакотерапии в случае аффективных расстройств.

Ключевые слова: аффективные расстройства, тип течения, когнитивные нарушения, психофармакотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Аффективные расстройства представляют собой значимую клиническую проблему из-за высокой частоты данных расстройств в общей популяции, значительного риска их рецидива и существенного негативного влияния на качество жизни у соответствующих пациентов, в том числе вследствие нарушений, затрагивающих эмоциональную, социальную и когнитивную сферы [1, 2, 3]. Существуют данные исследований, в том числе и метаанализов, подтверждающие наличие когнитивных нарушений у пациентов с аффективной патологией различного генеза [4, 5, 6]. Среди симптомов когнитивных расстройств, о которых сообщают пациенты с РДР и БАР, часто отмечается дефицит в различных доменах когнитивных функций, таких как внимание, память, исполнительные функции [3, 7, 8]. Когнитивный профиль больных с непсихотическими депрессивными расстройствами (ДРХ определяется снижением кратковременной памяти и сенсомоторной реакции, нарушением исполнительных функций. Нарушения сдержива-

ющего контроля при подавлении инициированных реакций и способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения выявлялись у пациентов с ДР независимо от факторов риска заболевания [9]. Стабилизация эмоционального фона у пожилых пациентов с депрессией сопровождалась значительным улучшением когнитивного функционирования [10].

В отличие от БАР, при котором исследователями замечена устойчивость снижения когнитивного функционирования и сравнительная независимость от аффективных колебаний [11], при РДР в большинстве случаев не удается установить четкую взаимосвязь между тяжестью симптомов депрессии, уровнем ремиссии и когнитивными нарушениями [12, 13]. Ряд исследователей обращает внимание на то, что ухудшение когнитивного функционирования, касающееся памяти, исполнительных функций, скорости обработки информации и внимания, происходит как во время единичного депрессивного эпизода, так и между депрессивными эпизодами в случае РДР, но и может усиливаться с каждым новым депрессивным эпизодом [14, 15].

Наиболее выраженное влияние на общее самочувствие и качество жизни пациентов с аффективными расстройствами в контексте когнитивных нарушений оказывает негативное изменение управляющих когнитивных функций [7, 16, 17]. Процессы, лежащие в основе управляющих функций, включают в себя контроль над побуждениями и торможением, когнитивную гибкость, эмоциональный контроль, навыки инициирования, планирования и самоконтроля, организованность и кратковременную память. Нарушения управляющих функций приводят к целому ряду поведенческих и когнитивных нарушений: задействуются компоненты памяти, внимания, мышления, когнитивной гибкости, способности к переключению, а также произвольному торможению уже начатой операции деятельности [18, 17].

Распространенность сочетания и наличие возможных общих механизмов патогенеза аффективных и когнитивных нарушений указывают на необходимость дополнительных усилий, направленных на их совместную диагностику и выбор обоснованной терапевтической тактики в соответствующих клинических случаях [22, 23, 24, 25].

Существующие исследования оценки возможности антидепрессантов в отношении их воздействия на когнитивные нарушения у пациентов с аффективными расстройствами показали достаточно неравномерную эффективность этой группы психотропных препаратов в отношении данных нарушений. У ряда современных антидепрессантов обнаружена высокая эффективность в отношении нарушений когнитивного функционирования, в первую очередь за счет мультимодального механизма действия, при этом отдельным антидепрессантам (например, вортиоксетину) приписывают прокогнитивный эффект, независимый от собственно антидепрессивного действия. Получены положительные результаты в отношении способности вортиоксетина корректировать когнитивную дисфункцию у пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством (БДР), но тем не менее указывается на необходимость уточнения полученного клинического эффекта в дальнейших исследованиях [23, 24]. По данным метаанализа, вортиоксетин был статистически значимо более эффективным в улучшении когнитивного функционирования по сравнению с эсциталопрамом, нортриптилином, СИОЗС и трициклическими антидепрессантами у больных с БДР [28]. В исследовании пациентов с БДР и жалобами на когнитивную дисфункцию вортиоксетин значимо улучшал когнитивное функционирование, снижал выраженность депрессивных симптомов [29]. Таким образом, исследования, посвященные сравнительной динамической оценке изменений управляющих функций в ходе психофармакотерапии в случае униполярного депрессивного расстройства и БАР, являются актуальной клинической проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ нарушений управляющих функций у пациентов с РДР и БАР с их клинико-динамической оценкой в ходе психофармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью в течение 2023-2024 гг. проводилось обследование пациентов с диагнозом текущий депрессивный эпизод разной степени тяжести в рамках РДР (F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F33.0, F33.1, F33.2, F33.3), находящихся на стационарном лечении в отделении аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В основную группу включены пациенты (n=32) с РДР, из них 24 женщины и 8 мужчин в возрасте 43,5 года [31,5-54,5]. В группу сравнения вошло 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин) в возрасте 34 года [20-41] с текущим депрессивным эпизодом в рамках БАР (F31.3, F31.4, F31.5, F31.8).

Все пациенты получали психофармакотерапию, в качестве базовой терапии в случае РДР применялись антидепрессанты с наличием прокогнитивного эффекта (СИОЗС, вортиоксетин), в случае БАР также использовались антидепрессанты с наличием прокогнитивного эффекта (СИОЗС, вортиоксетин), а также нормотимические препараты (преимущественно соли вальпроевой кислоты) в сочетании с атипичными нейролептиками (в основном кветиапин, арипипразол).

Динамическая оценка наличия и степени выраженности различных аспектов нарушений управляющих функций в группах пациентов с РДР и БАР (до начала лечения и на 28-й день терапии) проводилась с помощью психодиагностического тестирования: 1) тест Башня Лондона, направленный на исследование способностей к планированию, решению проблемных ситуаций (определение подцелей, выстраивание алгоритмов, самоконтроль достижения подцелей, при сохранении схемы в рабочей памяти) [26], 2) тест на вербальную и семантическую беглость [27], в котором семантическая беглость является признанным показателем исполнительной функции и доступа к семантической памяти, 3) таблицы Шульте (Schulte W.) для исследования способности к концентрации внимания как ведущего компонента в осуществлении функции управления.

От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведение дополнительных методов диагностики и лечения выполнено с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Законом РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании» (в редакциях ФЗ от 21.07.1998 № 117-ФЗ, от 21.07.2002 № 116-ФЗ, от 10.01.2003 № 15-ФЗ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета STATISTICA версия 10.0 для Windows. Полученные данные представлены в виде Me [Q1–Q3], поскольку их распределение отличалось от нормального (для проверки нормальности наблюдаемых величин применялся критерий Шапиро-Уилка). Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, при оценке динамики соответствующих показателей в ходе терапии в каждой подгруппе – критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о наличии и степени выраженности когнитивных нарушений в домене управляющих функций у пациентов с РДР и БАР в ходе психофармакотерапии, полученные в ходе применения батареи используемых психометрических тестов, представлены в таблице 1.

Таблица 1. **Сравнительное распределение количественных показателей динамики управляющих функций у пациентов с БАР и РДР в ходе психофармакотерапии**

Оцениваемый показатель когнитивного функционирования	Основная группа (пациенты с БАР)			Группа сравнения (пациенты с РДР)		
	Дни терапии		p (критерий Вилкоксона)	Дни терапии		p (критерий Вилкоксона)
	0-й	28-й		0-й	28-й	
Объем внимания, сек (таблицы Шульте)	43,5 [38,8-52,40]	39,7 [31,20-50,00]	0,158	40,2 [32,4-50,00]	36,1 [29,00-45,20]	p=0,00004
Семантическая беглость речи, кол-во слов в мин	19,50* [14,00-25,00]	21,50 [18,00-26,00]	0,06	25,00 [18,00-28,00]	26,50 [18,00-26,00]	p=0,39
Словесная беглость, кол-во слов в мин	15,00 [12,00-19,00]	14,50 [13,00-19,00]	0,41	17,00 [12,50-21,00]	18,00 [15,00-21,00]	p=0,28
Навыки планирования (Башня Лондона), кол-во правильных решений	19,00 [16,00-21,00]	20,00 [17,00-21,00]	0,041	18,00 [17,00-20,00]	20,00 [18,00-21,00]	p=0,0001

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p<0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Примечательно, что из всех показателей использованных психодиагностических тестов, оценивающих степень выраженности нарушений управляющих функций, на 0-й день психофармакотерапии пациенты с БАР по сравнению с пациентами с РДР показали статистически значимо более низкий результат лишь в тесте по подбору слов заданной категории в течение 1 минуты (семантическая беглость речи) ($p=0,022$, критерий Манна-Уитни). Однако к 28-му дню психофармакотерапии результаты по данному показателю у пациентов с РДР и БАР статистически значимо не различались ($p>0,05$, критерий Манна-Уитни), что может указывать на неравномерное восстановление свободного владения своей речью без затруднений в поиске слов в соответствующих группах пациентов.

По данным, представленным в таблице 1, следует отметить, что динамическая оценка различных аспектов когнитивного функционирования у пациентов с РДР на 28-й день психофармакотерапии выявила статистически значимое улучшение по показателям объема внимания ($p=0,00004$) и мышления в проблемно-решающем поведении ($p=0,00001$), что свидетельствует об улучшении способности к концентрации внимания и способности к планированию своих действий. В то же время у пациентов с БАР на 28-й день психофармакотерапии статистически значимо улучшился только показатель по тесту Башня Лондона ($p=0,041$), отражающий навыки планирования, а тест на семантическую беглость выявил лишь тенденцию к улучшению соответствующего показателя в ходе психофармакотерапии ($p=0,06$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило оценить наличие и степень выраженности когнитивных нарушений в домене управляющих функций у пациентов с РДР и БАР в ходе психофармакотерапии. Результаты исследования показали, что управляющая дисфункция, по-видимому, является специфичной для аффективных расстройств с относительно большей её выраженностью в случае БАР. На фоне терапии у пациентов с РДР наблюдается более выраженная динамика улучшения управляющих функций, чем у пациентов с БАР, но клиническое значение этого эффекта нуждается в уточнении, поскольку проведенное исследование ограничено небольшими, неравномерными размерами выборок, незначительной вариабельностью результатов и отсутствием сравнительных исследований. Тем не менее полученные данные о нарушениях управляющих функций при аффективных расстройствах в зависимости от типа их течения могут иметь важное значение для разработки персонализированных подходов психофармакотерапии в соответствующих клинических случаях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в соответствии с выполняемой в рамках ПНИ темой «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра» (регистрационный номер 123041900006-4).

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 локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18 ноября 2022 г., дело № 157/5.2022).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / под ред. С.Н. Мосолова. М.: Изд-во МЕДпрессинформ, 2008. 384 с. Mosolov SN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Bipolar disorder: diagnostics and therapy / S.N. Mosolov, ed. Moscow: MEDpressinform Publishing House, 2008:384 (in Russian).
2. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology. 2009 Sep;23(5):551-62. doi: 10.1037/a0016277. PMID: 19702409; PMCID: PMC2804472.
3. Cho Y, Lee JK, Kim DH, Park JH, Choi M, Kim HJ, Nam MJ, Lee KU, Han K, Park YG. Factors associated with quality of life in patients with depression: A nationwide population-based study. PLoS One. 2019 Jul 11;14(7):e0219455. doi: 10.1371/journal.pone.0219455. PMID: 31295291; PMCID: PMC6623963.
4. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. Eur J Pharmacol. 2010 Jan 10;626(1):83-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.046. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19835870.
5. Keilp JG, Gorlyn M, Oquendo MA, Burke AK, Mann JJ. Attention deficit in depressed suicide attempters. Psychiatry Res. 2008 May 30;159(1-2):7-17. doi: 10.1016/j.psychres.2007.08.020. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18329724; PMCID: PMC2518449.
6. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. Psychol Med. 2009 Apr; 39(4):603-14. doi: 10.1017/S003329170800411X. Epub 2008 Jul 30. PMID: 18667101.
7. Янушко М.Г., Шаманина М.В., Киф Р., Шипилин М.Ю. Когнитивные нарушения при аффективных расстройствах. Способы диагностики и возможности коррекции. Современная терапия психических расстройств. 2015. № 4. С. 8-13. Yanushko MG, Shamanina MV, Keefe RSE, Shipilin MJ. Cognitive impairment in affective disorders. Evaluation approaches and possibilities of correction. Current Therapy of Mental Disorders. 2015;(4):8-13 (in Russian).
8. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 May 10;15:1249-1258. doi: 10.2147/NDT.S199746. PMID: 31190831; PMCID: PMC6520478.
9. Ахапкин Р.В., Файзуллоев А.З. Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020. № 3. С. 54-64. Akhapkin RV, Fayzulloev AZ. Structure of cognitive impairments in patients with nonpsychotic depressive disorders. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2020;3:54-64 doi: 10.26269/333m-6094 (in Russian).
10. Турушева А., Фролова Е. Взаимосвязь депрессии и когнитивных нарушений в российской популяции лиц старше 65 лет: результаты исследования «Хрусталь». Врач. 2018. Т. 29, № 9. С. 26-30. Turusheva A, Frolova E. The relationship between depression and cognitive impairment in the Russian population of people over 65 years old: results of the Crystal study. Doctor. 2018;29(9):26-30. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-06 (in Russian).

11. Kremen WS, Faraone SV, Seidman LJ, Pepple JR, Tsuang MT. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands. Psychiatry Res. 1998 Jul 13;79(3):227-40. doi: 10.1016/s0165-1781(98)00042-0. PMID: 9704870.
12. Keilp JG, Gorlyn M, Russell M, Oquendo MA, Burke AK, Harkavy-Friedman J, Mann JJ. Neuropsychological function and suicidal behavior: attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. Psychol Med. 2013 Mar;43(3):539-51. doi: 10.1017/S0033291712001419. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22781400; PMCID: PMC3767483.
13. Maalouf FT, Brent D, Clark L, Tavitian L, McHugh RM, Sahakian BJ, Phillips ML. Neurocognitive impairment in adolescent major depressive disorder: state vs. trait illness markers. J Affect Disord. 2011 Oct;133(3):625-32. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.041. Epub 2011 May 26. PMID: 21620477; PMCID: PMC4119611.
14. Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS, Iacobucci M, Yim SJ, Lui LMW, Rong C, McIntyre RS. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. Front Psychiatry. 2018 Dec 4;9:655. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00655. PMID: 30564155; PMCID: PMC6288549.
15. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, Knittle H, Ahern E, Gload T. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019 Oct;6(10):851-861. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30291-3. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31422920.
16. Diamond A. Executive functions. Annu Rev Psychol. 2013;64:135-68. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23020641; PMCID: PMC4084861.
17. Lam RW, Kennedy SH, Mclntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. Can J Psychiatry. 2014 Dec;59(12):649-54. doi: 10.1177/070674371405901206. PMID: 25702365; PMCID: PMC4304584.
18. Friedman NP, Miyake A. Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. Cortex. 2017 Jan;86:186-204. doi: 10.1016/j.cortex.2016.04.023. Epub 2016 May 10. PMID: 27251123; PMCID: PMC5104682.
19. Godefroy O, Cabaret M, Petit-Chenal V, Pruvo JP, Rousseaux M. Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system? Cortex. 1999 Feb;35(1):1-20. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70782-2. PMID: 10213531.
20. Галкин С.А., Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Нарушения исполнительных функций при аффективных расстройствах: различия при биполярном аффективном расстройстве и депрессивном эпизоде. Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21, № 3. С. 28-33. Galkin SA, Vasilieva SN, Simutkin GG, Ivanova SA. Executive dysfunction in affective disorders: differences in bipolar affective disorder and depressive episode. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21(3):28-33. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-28-33 (in Russian).
21. Галкин С.А., Иванова С.А., Бохан Н.А. Управляющие когнитивные функции и их роль в прогнозировании терапевтического ответа у пациентов с депрессивными расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 5. С. 40-44. Galkin SA, Ivanova SA, Bokhan NA. Executive functions and their role in predicting therapeutic response in patients with depressive disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(5):40-44. https://doi.org/10.17116/jnevro202112105140 (in Russian).
22. Шмуклер А.Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии. Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26, № 4. С. 57-62. Shmukler AB. Role of cognitive disturbances in evaluation of pathogenesis, clinical picture and treatment of depression. Social and Clinical Psychiatry. 2016;26(4):57-62 (in Russian).
23. Chakrabarty T, Hadjipavlou G, Lam RW. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Assessment, Impact, and Management. Focus (Am Psychiatr Publ). 2016 Apr;14(2):194-206. doi: 10.1176/appi.focus.20150043. Epub 2016 Apr 7. PMID: 31975803; PMCID: PMC6519654.
24. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. J Psychiatr Res. 2012 May; 46(5):561-73. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.02.004. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22444599.
25. Галкин С.А., Рязанцева У.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Возможные нейрофизиологические маркеры для дифференциальной диагностики биполярных и униполярных аффективных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021. № 4 (113). С. 14-21. Galkin SA, Ryazantseva UV, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. Possible neurophysiological markers for the differential diagnosis of bipolar and unipolar affective disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2021;4(113):14-21. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-4(113)-14-21 (in Russian).
26. Culbertson WC, Zillmer EA. The Tower of London Drexel University (TOLDX). Manual. North Tonawanda. NY: Multi-Health Systems, 2001.
27. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 3 ed. New York: Oxford University Press, 2006:1216.

28. Баун Б.Т., Бриньон М., Ларсен К.Г. Сравнение эффективности антидепрессантов по их влиянию на когнитивные нарушения у больных с большим депрессивным расстройством. Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 2. С. 45-49. Bown BT, Brignon M, Larsen KG. Comparison of the effectiveness of antidepressants in their impact on cognitive impairment in patients with major depressive disorder. Social and Clinical Psychiatry. 2018;28(2):45-49 (in Russian).
29. Махаблешваркар А.Р., Заджека Дж, Джекобсон В., Чен Й., Киф Р.С.Е. Эффективность вортиоксетина в отношении когнитивного функционирования пациентов с большим депрессивным расстройством. Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 4. С. 54-59. Mahableshwarkar AR, Zajeka J, Jacobson V, Chen Y, Keefe RSE. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in patients with major depressive disorder. Social and Clinical Psychiatry. 2015; 25(4):54-59 (in Russian).

Поступила в редакцию 16.06.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Смирнова Наталия Сергеевна, медицинский психолог консультативно-диагностического отделения клиники НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. SPIN-код РИНЦ 8951-1882. AuthorID РИНЦ 1072962. ORCID iD 0000-0003-1213-4412.

Симуткин Герман Геннадьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Author ID РИНЦ 185988. ResearcherID I-9405-2017. SPIN-код РИНЦ 4372-4950. Author ID Scopus 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. ggsimutkin@gmail.com

Суровцева Альфира Касимовна, к.п.н., медицинский психолог третьего клинического психиатрического отделения НИИ психического здоровья, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. SPIN-код РИНЦ 3345-8230. Author ID РИНЦ 445882. ORCID iD 0000-0001-6117-6454. surovalja1964@mail.ru

Васильева Светлана Николаевна, к.м.н., научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. SPIN-код РИНЦ 6482-2439. Author ID Scopus 750539. ResearcherID I-9405-2017. ORCID iD 0000-0002-0939-0856. vasilievasn@yandex.ru

Диденко Елена Владимировна, к.м.н., заведующая третьим клиническим психиатрическим отделением НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. SPIN-код РИНЦ 2390-0122. Author ID РИНЦ 546348. ktd08@yandex.ru

✉ Смирнова Наталия Сергеевна, smirnova-ns@yandex.ru

UDC 616.895:616-039.3:616.89-008.46:616.89-008.47:615.21:616-036.8

For citation: Smirnova N.S., Simutkin G.G., Surovtseva A.K., Vasilieva S.N., Didenko E.V. Dynamic assessment of executive function disorders in patients with recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder during psychopharmacotherapy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 97-103. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-97-103

Dynamic assessment of executive function disorders in patients with recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder during psychopharmacotherapy

Smirnova N.S., Simutkin G.G., Surovtseva A.K., Vasilieva S.N., Didenko E.V.

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

ABSTRACT

Introduction. Impairment of cognitive functioning, including executive functions in affective disorders, is a pressing clinical problem. Objective: to conduct a comparative analysis of executive function disorders in patients with recurrent depressive disorder (RDD) and bipolar affective disorder (BD) with their clinical and dynamic assessment during psychopharmacotherapy. **Materials**. At the Affective States Department of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, 32 patients (24 women, 8 men) with RDD aged 31 to 54 years and 14 patients (7 men and 7 women) with a current depressive episode within BD aged 20 to 41 years were examined. Antidepressants with a procognitive effect were used as basic therapy for RDD and BD. **Methods**. Dynamic assessment of the presence and severity of various aspects of executive function disorders in groups of patients with RDD and bipolar disorder (before treatment and by day 28 of therapy) was performed using psychodiagnostic testing: the Tower of London Test (Shallis T., 1982), a test for verbal and semantic fluency, Schulte tables (Schulte W.) for studying the ability to concentrate as a leading component in the implementation of the executive function. Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA version 10.0 package for Windows. **Results**. Executive dysfunction is specific for affective disorders with a relatively greater severity in bipolar disorder. Against the background of therapy, patients with RDD show a more pronounced dynamics of improvement in executive functions than patients with bipolar disorder, but the clinical significance of this effect requires additional study. **Conclusion**. Taking into account executive function impairments may be important for optimizing a personalized approach when prescribing complex psychopharmacotherapy in affective disorders.

Keywords: affective disorders, type of course, cognitive impairments, psychopharmacotherapy.

Received June 16, 2024 Accepted December 02, 2024

Smirnova Natalia S., medical psychologist of the clinic's consulting and diagnostic unit of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8951-1882. Author ID RSCI 1072962. ORCID iD 0000-0003-1213-4412.

Simutkin German G., D. Sc. (Medicine), lead researcher, Affective States Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 185988. ResearcherID I-9405-2017. SPIN-code RSCI 4372-4950. Author ID Scopus 14028858600. ORCID iD 0000-0002-9813-3789. ggsimutkin@gmail.com

Surovtseva Alfira K., Cand. Sc. (Medicine), medical psychologist of the third clinical psychiatric unit of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3345-8230. AuthorID RSCI 445882. ORCID iD 0009-0006-4096-6573. surovalja1964@mail.ru

Vasilieva Svetlana N., Cand. Sc. (Medicine), researcher, Affective States Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3607-2437. Author ID Scopus 750539. ResearcherID J-1696-2017. ORCID iD 0000-0002-0939-0856. vasilievasn@yandex.ru

Didenko Elena V., Cand. Sc. (Medicine), head of the third clinical psychiatric unit of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2390-0122. Author ID RSCI 546348. ktd08@yandex.ru

✉ Smirnova Natalia S., smirnova-ns@yandex.ru

ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ

УДК 616.853|465ˣ30/ˣ69|:616.831:616-008.63

Для цитирования: Токарева Н.Г., Игнатьева О.И. Влияние интериктальной головной боли на качество жизни у больных с эпилепсией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 104-110. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-104-110

Влияние интериктальной головной боли на качество жизни у больных с эпилепсией

Токарева Н.Г., Игнатьева О.И.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»
Россия, 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68

РЕЗЮМЕ

Введение. Интериктальные цефалгии у пациентов с эпилепсией могут иметь любой характер, но чаще соответствуют диагностическим критериям мигрени, головной боли напряжения либо обусловлены сопутствующей патологией, такой как цереброваскулярные заболевания, поражение сосудов шейного отдела позвоночника. **Цель**: сравнительный анализ триггеров и демпферов, а также сравнительное изучение влияния различных видов интериктальной головной боли на качество жизни у больных эпилепсией. **Материал и методы**. Проведено обследование и амбулаторное или стационарное лечение пациентов с генерализованными и фокальными типами эпилепсии и сопутствующей цервикалгией. В исследовательскую выборку включено 90 больных (43,3% мужчин и 56,7% женщин) в возрасте 30-69 лет, средний возраст составил 54,5 года. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – цервикогенная головная боль в связи с травмой костных структур или мягких тканей шеи, 2-я группа – головная боль на фоне цереброваскулярных заболеваний, 3-я группа – неустановленная головная боль, соответствовавшая ГБ напряжения или мигрени. Для оценки интенсивности, триггеров, демпферов головной боли и показателей качества жизни использовали: визуально-аналоговую шкалу боли (Visual Analog Scale VAS, ВАШ) для измерения интенсивности боли, опросник боли Мак-Гилла (шкала интенсивности боли, набор слов-дескрипторов и описание боли), опросник Индекс влияния головной боли-6 (градация ответов о частоте боли). **Результаты**. Распределение больных по полу показало преобладание женщин во всех группах. Среди пациентов 1-й и 3-й групп по интенсивности преобладала умеренная головная боль, у пациентов 2-й группы выявлена зависимость головной боли и психоэмоциональных факторов. При сравнении триггеров боли не обнаружено статистически значимой корреляционной разницы в группах; их количество превышало демпферы, в большей степени при цервикогенной боли (в 2,3 раза). При всех видах цефалгии среди сенсорных и психоэмоциональных факторов преобладают такие триггеры как повышение артериального давления, стресс и психологическое напряжение, метеозависимость. **Заключение**. У пациентов с эпилепсией различные виды интериктальных цефалгий (связанные с поражением сосудов головного мозга и шеи, головная боль напряжения, мигренозная) не имеют статистически значимых отличий и не оказывают значимого влияния на качество жизни.

Ключевые слова: головные боли, интериктальные цефалгии, эпилепсия, качество жизни, цервикогенная головная боль.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, проведенные в последние два десятилетия, показали, что около половины пациентов (48,4%) с коморбидным сочетанием эпилепсии и головной боли (ГБ) имеют интериктальную ГБ, не имеющую временной связи с эпилептическим приступом, при этом цефалгии у страдающих эпилепсией пациентов могут иметь любой характер, но чаще соответствуют диагностическим критериям мигрени, головной боли напряжения либо обусловлены сопутствующей соматической или неврологической патологией [1, 2].

В популяции первичные головные боли напряжения, мигрени, сосудистые головные боли составляют 95-97% всех видов ГБ, женщины чаще испытывают ГБ [3, 4], большая их часть представлена мигренью (до 20%) и головной болью напряжения (ГБН) (80%), хотя они и не представляют угрозы для жизни, тем не менее способны серьёзно ухудшать её качество. Вторичные ГБ являются синдромом поражения какой-либо соматической системы; до 70% взрослого населения страдают различными видами ГБ [5]. Основным фактором болезни пациенты считают травмы го-

ловы и тяжелые инфекции (40%), отягощенную наследственность (20%), алкоголизм (6,7%), финансовые затруднения и конфликты в семье (88,9%). 82,6% согласны находиться под наблюдением невропатолога или эпилептолога, но не психиатра. Применение психотерапевтических программ в комплексной модели персонализированной терапии больных эпилепсией повысило эффективность лечебно-реабилитационной работы до 84,3% [6].

В классификации Международного общества головной боли (МКГБ-3, 3-е изд., 2018) категорирована боль, связанная с поражением сосудов головного мозга и шейного отдела позвоночника, однако в доступных источниках встречается мало опубликованных данных о её характеристиках [7, 8, 9]. При хронической ишемии мозга, постинсультных состояниях выраженность болевого синдрома имеет сильную корреляцию с тяжестью когнитивных расстройств и депрессии, качеством жизни пациентов [10, 11]. ГБН и лекарственно-индуцированная головная боль могут сопровождать мягкую и умеренную артериальную гипертензию [12, 13].

Заболевания шейного отдела позвоночника являются частыми причинами цервикогенной ГБ (ЦГБ), этиологически и патогенетически связанной с нарушениями данной локализации [14]. Распространённость ЦГБ в общей популяции составляет 13,8%, максимум достигается в возрасте 40-60 лет. Получены доказательные данные, что ЦГБ значительно снижает качество жизни пациентов, что сопоставимо с хронической мигренью и ГБН [15].

Учитывая полиэтилогичность ГБ, в том числе у пациентов с эпилепсией, правильная постановка диагноза оказывает непосредственное воздействие на лечение и качество жизни пациентов. Хотя различные аспекты ГБ в настоящее время интенсивно исследуются, определение показателей качества жизни при различных видах ГБ у пациентов с эпилепсией представляет научный интерес и актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ триггеров и демпферов, а также сравнительное изучение влияния различных видов интериктальной головной боли на качество жизни у больных эпилепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты в возрасте старше 29 лет, которые наблюдались амбулаторно или стационарно по поводу генерализованных и фокальных типов эпилепсии и имели сопутствующую цервикалгию. Все респонденты были проинформированы о цели исследования и добровольно подписали письменное информированное согласие.

Всего психодиагностически обследовано и амбулаторно/стационарно пролечено 90 больных, из них 43,3% мужчин и 56,7% женщин, в возрасте от 30 до 69 лет, средний возраст составил 54,5 года. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – цервикогенная головная боль в связи с травмой костных структур или мягких тканей шеи, 2-я группа – головная боль на фоне цереброваскулярных заболеваний, 3-я группа – неустановленная головная боль, соответствовавшая ГБ напряжения или мигрени. Диагноз сопутствующего заболевания подтвержден инструментальными методами исследования (КТ или МРТ головного мозга, МРТ и/или рентгенография шейного отдела позвоночника, дуплексное сканирование сосудов шеи – ЦДС). Пациенты не имели других заболеваний нервной системы (опухоли головного мозга, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз, паркинсонизм и др.) и тяжелой соматической патологии. При постановке диагноза использовалась Международная классификация головных болей (МКГБ 3-го пересмотра, 2018) [10].

У стационарных больных интервью проводилось очно, у амбулаторных – с помощью онлайн-опроса с использованием Googl форм. Для оценки интенсивности ГБ, триггеров, демпферов ГБ и показателей качества жизни использовали стандартизированные тестовые методики: 1) визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ) (VAS, Visual Analog Scale, Hayes M.H.S., Patterson D.G., 1921), 2) опросник боли (ОБМ) Мак-Гилла (The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods, 1975) для оценки качества и интенсивности субъективной боли по 3 шкалам, 3) опросник Индекс влияния головной боли-6 (ИВГБ-6, Headache Impact Test, HIT-6) по результатам заполнения анкеты из 6 вопросов с 5 вариантами ответов (никогда, редко, иногда, очень часто, всегда).

По шкале ВАШ авторы определяли у участников исследования (респондентов) субъективное восприятие интенсивности ГБ при помощи 10-сантиметровой линейки, на которой левая часть обозначалась как «боли нет» а правая – «нестерпимая боль». Пациентам необходимо было поставить вертикальную линию в месте на шкале, отражающем их ощущение интенсивности боли в данный момент. По опроснику боли Мак-Гилла (список из 78 описывающих боль слов-дескрипторов, разделенных на 20 кластеров и 3 шкалы) определяли сенсорные и психоэмоциональные факторы, оценочные аспекты, проводили общую оценку боли по 5-балльной шкале, анализ временного характера боли, выявляли влияние на боль различных событий и действий. По ИВГБ-6 оценивали влияние ГБ на общее самочувствие пациента, на различные аспекты повседневной жизни [16].

Статистический анализ проводился с помощью программ обработки, визуализации и анализа полученных данных Stata (версия 14.0) и Microsoft Excel (2014). Для количественных переменных рассчитаны средние значения, а для качественных – проценты (долевое отношение). Статистическая значимость различий оценивалась с помощью параметрических методов для нормально распределенных величин (t-критерий Стьюдента). Значение $p<0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных по полу показало преобладание женщин во всех трех группах: 55%, 71% и 60% соответственно, что согласуется с данными других исследований [2]. При распределении по возрасту выявлено преобладание пациентов 40-49 лет в 1-й группе (45%), 60-69 лет – во 2-й (43%) и в 3-й (40%) группах.

Оценка интенсивности ГБ с помощью шкалы ВАШ выявила статистически значимые ($p<0,05$) различия по субъективному восприятию боли между пациентами: 1-я группа – 4,8 балла (умеренная), 2-я группа – 3,2 (отсутствует), 3-я группа – 5,5 (умеренная). В то время как по результатам опросника Мак-Гилла наибольшая интенсивность ГБ статистически значимо ($p<0,05$) чаще встречалась у пациентов 2-й группы (6,0 балла) по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп (по 4,0 балла соответственно). Сравнение полученных данных по шкале ВАШ и опроснику Мак-Гилла не выявило статистически значимой корреляционной взаимосвязи между полученными показателями. В процессе обследования у пациентов 2-й группы отмечалась проблема трудности восприятия формулировки вопросов, что, вероятно, обусловлено когнитивным дефицитом (снижение активности, памяти и внимания) на фоне сочетания основного и сопутствующего заболеваний.

При хронических цереброваскулярных заболеваниях ГБ часто является превалирующим симптомом на ранних этапах и регрессирует в поздний период заболевания. Тяжесть, характер и течение ГБ не относятся к надежным и доказательным признакам сосудистых заболеваний головного мозга. Верификация формы ГБ имеет принципиальное значение для определения приоритетов диагностики и терапии [10].

При анализе индекса выбранных дескрипторов сенсорной (интенсивность болевого ощущения) и эвалюативной (субъективная оценка боли) шкал по Мак-Гилловскому опроснику не обнаружено статистически значимой корреляционной взаимосвязи, тенденция к выбору количества дескрипторов оценивалась нами как пропорциональная и равномерная во всех группах (рис. 1). В то время как показатели аффективной шкалы (эмоциональная оценка боли, её влияние на развитие депрессии, тревожности) статистически значимо ($p<0,05$) доказательно демонстрируют зависимость ГБ и психоэмоциональных факторов у пациентов 2-й группы (рис. 2).

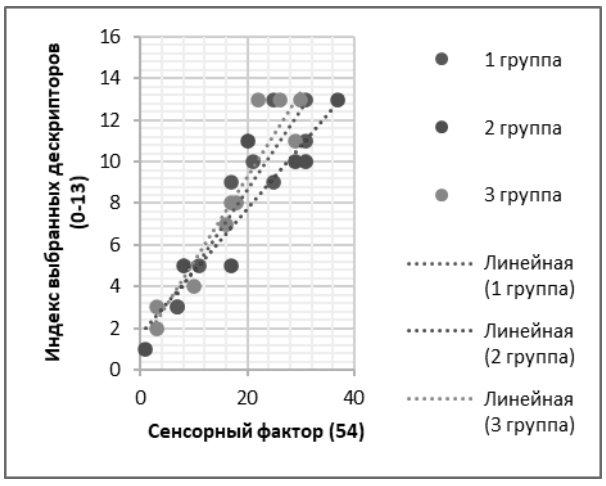


Рисунок 1. **Показатели сенсорной шкалы в группах больных эпилепсией с ГБ**

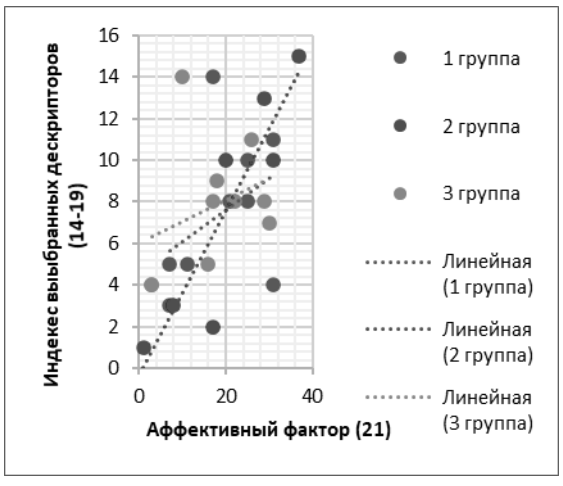


Рисунок 2. **Показатели аффективной шкалы в группах больных эпилепсией с ГБ**

Установлены основные триггеры ЦГБ у пациентов 1-й группы: повышение артериального давления (20%), изменение давления в сосудах и тканях в зависимости от метеоусловий (17%), напряжение и стресс в ответ на негативное внешнее воздействие (17%), непереносимость громких звуков и яркого света (13%). К демпферам (факторы снижения/устранения боли) пациенты 1-й группы отнесли повышающие физическое и психическое благополучие факторы: сон и отдых (36%), отвлечение, абстрагирование от проблем (36%), физиолечение и массаж (27%). Всего пациентами описано 7 триггеров ЦГБ и 3 демпфера, соотношение которых составило 2,3.

Согласно данным литературы, высокая встречаемость ЦГБ в популяции связана с изменением образа жизни (нерациональное питание, отсутствие физической и психической активности, вредные привычки), вызывающим негативные последствия [15]. Напряжение и болезненность перикраниальных и шейных мышц могут возникать в ответ на острый или хронический эмоциональный стресс и приводить к рефлекторному напряжению и ишемизации (нарушению кровообращения) мышцы, перевозбуждению спинальных нейронов, повышению сенситизации болевых рецепторов мышцы, позным нарушениям из-за снижения мышечного тонуса и к ещё большему усилению ЦГБ, формируя таким образом «порочный круг» нарастания болезненной симптоматики [15].

У пациентов 2-й группы ведущими триггерами ГБ являлись ухудшение самочувствия, эмоциональная лабильность вследствие изменения метеоусловий (21%), напряжение, психоэмоциональные нагрузки и стресс (20%), повышение артериального давления (17%), горизонтальное положение, неподвижная поза (10%). К демпферам цефалгии пациенты относили отвлечение от проблем, минимизацию их влияния на самоощущение (36%), двигательную активность (27%), процедуры массажа и криотерапии (17%). Пациентами было выделено 7 триггеров ГБ и 4 демпфера, число триггеров в 1,7 раза превышало количество демпферов. Согласно результатам исследований, частые коморбидные расстройства, такие как депрессия, тревога, астения и апноэ с остановками дыхания во сне, могут вносить значительный вклад в процессы хронификации ГБ у больных с ЦВБ [10, 12].

У пациентов 3-й группы зафиксированы следующие основные триггеры ГБ: напряжение, стрессовые ситуации, негативные перемены в жизни (17%), повышенная чувствительность к громким звукам, раздражительность на обыденные внешние стимулы, апатия в результате загруженности на работе (по 16%), головные, суставные, мышечные боли, мигрень, повышенная усталость в ответ на изменение метеоусловий, воздействие яркого света как симптом мигренозной боли (по 13%), переутомление и усталость (10%), употребление психостимуляторов, повышение АД, низкая двигательная активность (по 6%). Среди демпферов боли пациенты отмечали полноценный сон, качественный укрепляющий отдых (23%), горизонтальное положение (20%), неподвижную позу (13%), термальный массаж, теплолечение, переход на здоровое питание (10%). В 3-й группе выявлено наибольшее количество триггеров и демпферов: 9 и 7 соответственно, соотношение которых составило 1,3.

По данным публикаций, эпизоды ГБН провоцируются психическим или позным напряжением головы и шеи, а облегчаются в состоянии психологической релаксации с мышечным расслаблением и снятием психического напряжения и/или при расслаблении перикраниальных мышц. Поэтому частота болевых эпизодов может увеличиваться в периоды эмоционального напряжения, интенсивной работы, связанной с перенапряжением мышц головы, лица и шеи и, напротив, снижаться при положительных эмоциях, регуляции настроения, психологическом и мышечном расслаблении, что соответствует данным нашего исследования [17].

При сравнительном анализе триггеров ГБ не выявлено статистически значимой корреляционной разницы в исследуемых группах: среднее количество факторов было примерно одинаковым: в 1-й группе – 5,3, во 2-й – 6,4, в 3-й – 5,8. Основными причинами ГБ названы повышение АД, стресс и напряжение, изменение метеоусловий. Среди демпферов боли чаще упоминались отвлечение, сон и отдых, физиопроцедуры и массаж. Обнаружено статистически значимое ($p<0,05$) превышение количества демпферов боли у пациентов 3-й группы: их среднее число в 1-й группе составило 1,9, во 2-й группе – 2,4, в 3-й группе – 4,9 (соответственно в 2,6 и 2,0 раза выше). Из этого следует, что пациенты 3-й группы в большей степени способны контролировать интенсивность цефалгии.

Оценка качества жизни с помощью опросника ИВГБ-6 не выявила значений, подтверждающих статистически значимое влияние ГБ на общее самочувствие и психологическое благополучие. Средний балл в трех группах пациентов составлял 26, 17 и 23 соответственно, суммарная оценка менее 49 баллов трактуется как отсутствие влияния или незначительное влияние ГБ на качество жизни. Кроме того, не обнаружено статистически значимой корреляционной взаимосвязи при сравнении полученных данных по опроснику ИВГБ-6 и интенсивности боли по шкале ВАШ: пациенты 3-й группы имели средний балл 5,5, что соответствует умеренной цефалгии, т.е. подобная выраженность ГБ идентичным образом не оказывала весомого влияния на качество жизни. Полученные в собственном исследовании данные в полной мере соотносятся с результатами международных исследований по аналогичной тематике, продемонстрировавшими, что в первую очередь снижению качества жизни у пациентов с эпилепсией способствуют тяжесть заболевания, частота эпилептических приступов, переносимость и дозозависимые эффекты противосудорожных препаратов, депрессивная симптоматика, тревога и беспокойство по поводу новых приступов [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с эпилепсией различные виды интериктальных ГБ (связанные с поражением сосудов головного мозга и шеи, ГБН, мигренозная) не имеют статистически значимых отличий. Интенсивность ГБ соответствует умеренной степени, при этом отмечена зависимость ГБ и психоэмоциональных факторов у больных с сочетанной хронической ишемией мозга. При всех видах цефалгии среди сенсорных и психоэмоциональных факторов преобладают универсальные триггеры, такие как повышение АД, стресс и напряжение, метеозависимость. Определенный набор приемов и овладение техниками, снижающими интенсивность боли (отвлечение от негативных эмоций, уравновешенность в принятии решений, соблюдение режима сна и отдыха, общеукрепляющие процедуры) позволяют избегать значимого влияния ГБ на качество жизни у больных эпилепсией. Особенности форм, симптомов, видов и течения эпилепсии, психологический профиль, возрастно-половые характеристики следует учитывать при разработке терапевтической стратегии ведения пациентов, сфокусированной на улучшении качества жизни и психологического благополучия.

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 в рамках основного плана НИР ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрена этическим комитетом при медицинском институте ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 123 от 30.01.2024 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Осипова В.В., Артеменко А.Р., Шмидт Д.А., Антипенко Е.А. Головная боль и эпилепсия: распространенность и клинические разновидности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023. Т. 15, № 2. С. 75-82. Osipova VV, Artemenko AR, Schmidt DA, Antipenko EA. Headache and epilepsy: prevalence and clinical varieties. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):75-82. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-75-82 (in Russian).
2. Schiller K, Rauchenzauner M, Avidgor T, Hannan S, Lorenzen C, Kaml M, Walser G, Unterberger I, Filippi V, Broessner G, Luef G. Primary headache types in adult epilepsy patients. Eur J Med Res. 2023 Jan 27;28(1):49. doi: 10.1186/s40001-023-01023-8. PMID: 36707895; PMCID: PMC9881350.
3. Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. [Электронный ресурс]. Kondratyev AV, Schneider NA, Shulmin AV. Epidemiology of headaches. Modern Problems of Science and Education. 2015;6. [Electronic resource]. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=22811 (дата обращения: 12.05.2024. (in Russian).
4. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. J Headache Pain. 2022 Apr 12;23(1):34. doi: 10.1186/s10194-022-01402-2. PMID: 35410119; PMCID: PMC9004186.
5. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В. Головная боль напряжения и мигрень: эффективность биологической обратной связи в их терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 4. С. 86-91. Sorokina ND, Selitsky GV. Tension headache and migraine: the effectiveness of biofeedback in their therapy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;113(4):86-91 (in Russian).
6. Казенных Т.В., Бохан Н.А. Психотерапевтическая парадигма в методологии комплексной социально-терапевтической коррекции взаимоотношений в семьях больных эпилепсией: новые возможности системного подхода. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 2 (115). С. 94-102. Kazennykh TV, Bokhan NA. Psychotherapeutic paradigm in the methodology of complex social and therapeutic correction of relationships in families of patients with epilepsy: new possibilities of a systematic approach. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;2(115):94-102. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-2(115)-94-102 (in Russian).
7. Головачева В.А., Парфенов В.А. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии. Медицинский Совет. 2015. № 2. С. 72-77. Golovacheva VA, Parfenov VA. Chronic daily headache under the guise of circulatory encephalopathy. Medical Council. 2015;2:72-77. doi.10.21518/2079-701X-2015-2-72-77 (in Russian).
8. Старикова Н.Л. Лекарственно-индуцированная головная боль: характеристика пациентов и используемых анальгетических препаратов до обращения в специализированный центр. Российский журнал боли. 2024. Т. 22, № 2. С. 16-21. Starikova NL. Drug-induced headache: characteristics of patients and analgesic drugs used before contacting a specialized center. Russian Journal of Pain. 2024.;22(2):16-21. doi: 10.17116/pain20242202116 (in Russian).
9. Лебедева Е.Р., Ушенин А.В., Гилев Д.В., Олесен Д. Клинические характеристики персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта (наблюдение 529 больных). Consilium Medicum. 2022. Т. 24, № 11. С. 823-827.

Lebedeva ER, Ushenin AV, Gilev DV, Olesen J. Clinical characteristics of persistent headaches after the first-ever ischemic stroke (follow-up of 529 patients). Consilium Medicum. 2022;24(11):823-827. doi:10.26442/20751753.2022.11.201974 (in Russian).
10. Табеева Г.Р. Головная боль и цереброваскулярные заболевания. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 2. С. 114-121. Tabeeva GR. Headache and cerebrovascular diseases. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(2):114-121 doi: 10.17116/jnevro2021121021114 (in Russian).
11. Костенко Е.В. Постинсультные болевые синдромы: клинические аспекты, диагностические критерии, особенности терапии и реабилитационных мероприятий. Медицинский Совет. 2017. № 17. С. 63-71. Kostenko EV. Post-stroke pain syndromes: clinical aspects, diagnostic criteria, features of therapy and rehabilitation measures. Medical Council. 2017;17:63-71. doi:10.21518/2079-701X-2017-17-63-71 (in Russian).
12. Головачева В.А., Парфенов В.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью. Неврологический журнал. 2015. Т. 20, № 3. С. 37-43. Golovacheva VA, Parfenov VA. Cognitive-behavioral therapy in the treatment of patients with migraine. Neurological Journal. 2015. Vol. 20, No. 3. P. 37-43 (in Russian).
13. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Клинические и допплерографические характеристики головной боли у мужчин и женщин с дисциркуляторной энцефалопатией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 368-371. Abramenko YuV, Yakovlev NA, Slyusar TA. Clinical and Doppler characteristics of headache in men and women with cerebrovascular insufficiency. Saratov Scientific Medical Journal. 2012;8(2):368-371 (in Russian).
14. Барулин А.Е., Курушина О.В., Друшлякова А.А. Цервикогенная головная боль и особенности биомеханики позвоночника. Российский медицинский жарнул. 2016. № 24. С. 1606-1612. Barulin AE, Kurushina OV, Drushlyakova AA. Cervicogenic headache and features of spine biomechanics. Russian Medical Journal. 2016;24:1606-1612 (in Russian).
15. Богданов Э.И., Хайрутдинова О.С. Цервикогенная головная боль. Практическая медицина. 2018. Т. 16, № 10. С. 21-24. Bogdanov EI, Khairutdinova OS. Cervicogenic headache. Practical Medicine. 2018;16(10):21-24. doi: 10.32000/2072-1757-2018-10-21-24 (in Russian).
16. Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Шкалы и опросники для диагностики головной боли напряжения. Российский журнал боли. 2020. Т. 18, № 4. С. 8-18. Moskaleva PV, Schneider NA, Petrova MM, Nasyrova RF. Scales and questionnaires for the diagnosis of tension-type headache. Russian Journal of Pain. 2020;18(4):8-18 (in Russian).
17. Азимова Ю.Э., Алферова В.В., Амелин А.В., Артеменко А.Р., Ахмадеева Л.Р., Екушева Е.В., Каракулова Ю.В., Корешкина М.И., Курушина О.В., Латышева Н.В., Лебедева Е.Р., Наприенко М.В., Осипова В.В., Павлов Н.А., Парфенов В.А., Рачин А.П., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Табеева Г.Р., Филатова Е.Г. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения (ГБН)». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 2-3. С. 4-28. Azimova YuE, Alferova VV, Amelin AV, Artemenko AR, Akhmadeeva LR, Ekusheva EV, Karakulova YuV, Koreshkina MI, Kurushina OV, Latysheva NV, Lebedeva ER, Naprienko MV, Osipova VV, Pavlov NA, Parfenov VA, Rachin AP, Sergeev AV, Skorobogatykh KV, Tabeeva GR, Filatova EG. Clinical guidelines “Tension-type headache (TTH)”. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(2-3):4-28. doi:10.17116/jnevro20221220234 (in Russian).
18. Siebenbrodt K, Willems LM, von Podewils F, Mross PM, Strüber M, Langenbruch L, Bierhansl L, Gorny I, Schulz J, Gaida B, Conradi N, Süß A, Rosenow F, Strzelczyk A. Determinants of quality of life in adults with epilepsy: a multicenter, cross-sectional study from Germany. Neurol Res Pract. 2023 Aug 3;5(1):41. doi: 10.1186/s42466-023-00265-5. PMID: 37533112; PMCID: PMC10398956.

Поступила в редакцию 21.08.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Токарева Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и неврологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». ORCID iD 0000-0002-2974-8149. SPIN-код РИНЦ 8583-2833.

Игнатьева Ольга Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и неврологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». ORCID iD 0000-0002-4058-291X. SPIN-код РИНЦ 3708-9210.

✉ Токарева Наталья Геннадьевна, tokareva-1@mail.ru

UDC 616.853|465ˣ30/ˣ69|:616.831:616-008.63

For citation: Tokareva N.G., Ignatieva O.I. Impact of interictal headache on the quality of life in patients with epilepsy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 104-110. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-104-110

Impact of interictal headache on the quality of life in patients with epilepsy

Tokareva N.G., Ignatieva O.I.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev"
Bolshevistskaya Street 68, 430005, Saransk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Interictal cephalgia in patients with epilepsy can be of any nature, but most often correspond to the diagnostic criteria of migraine, tension headache, or are caused by concomitant pathology, such as cerebrovascular diseases, cervical vascular lesions. **Objective**: comparative analysis of triggers and dampers, as well as a comparative study of the effect of various types of interictal headache on the quality of life in patients with epilepsy. **Material and Methods**. Examination and outpatient or inpatient treatment of patients with generalized and focal types of epilepsy and concomitant cervicalgia were conducted. The study sample included 90 patients (43.3% men and 56.7% women) aged 30-69 years, mean age was 54.5 years. The patients were divided into 3 groups: Group 1 – cervicogenic headache due to injury of bone structures or soft tissues of the neck, Group 2 – headache against the background of cerebrovascular diseases, Group 3 – unspecified headache corresponding to tension headache or migraine. To assess the intensity, triggers, dampers of headache and the quality-of-life indicators, the following were used: Visual Analogue Scale (VAS) for measuring pain intensity, McGill pain questionnaire (pain intensity scale, set of descriptor words and description of pain), Headache Impact Index-6 (gradation of responses on pain frequency). **Results**. The distribution of patients by gender showed a predominance of women in all groups. Among patients of the 1st and 3rd groups, moderate headache prevailed in intensity; in patients of the 2nd group, an association between headache and psychoemotional factors was revealed. When comparing pain triggers, no statistically significant correlation difference was found in the groups; their quantity exceeded dampers, to a greater extent with cervicogenic pain (2.3 times). With all types of cephalgia, among sensory and psychoemotional factors, such triggers as high blood pressure, stress and psychological stress, and meteosensitivity prevailed. **Conclusion**. In patients with epilepsy, various types of interictal cephalgia (associated with damage to the vessels of the brain and neck, tension headache, migraine) do not have statistically significant differences and do not have a significant impact on the quality of life.

Keywords: headaches, interictal cephalgia, epilepsy, quality of life, cervicogenic headache.

Received August 21, 2024 Accepted December 02, 2024

Tokareva Natalia G., Cand. Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev", Saransk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2974-8149. SPIN-code RSCI 8583-2833.

Ignatieva Olga I., Cand. Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev", Saransk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4058-291X. SPIN-code RSCI 3708-9210.

✉ Tokareva Natalia G., tokareva-1@mail.ru

КОМОРБИДНОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

УДК 616.24-002.5:616.891.6:616.8-008.64:613.84:616-085

Для цитирования: Серов О.А., Турсунова Н.В., Жукова Е.М. Влияние табакокурения на развитие психических расстройств у больных туберкулезом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 111-118. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-111-118

Влияние табакокурения на развитие психических расстройств у больных туберкулезом

Серов О.А., Турсунова Н.В., Жукова Е.М.

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава России
Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81а

РЕЗЮМЕ

Введение. Туберкулез часто сочетается с коморбидными психическими расстройствами (тревога, депрессия) и никотиновой зависимостью (курение), которые оказывают обоюдное негативное влияние на эффективность терапии. Коморбидные психические расстройства в ещё большей мере усугубляют сепарацию, дистанцирование и стигматизацию больных туберкулезом. Доказано отрицательное воздействие курения табака на приверженность к лечению больных туберкулезом, что приводит к снижению его эффективности, формированию хронических форм туберкулеза, частому рецидивированию заболевания. **Цель**: оценить влияние табакокурения на развитие и усиление тревожной и депрессивной симптоматики у больных туберкулезом. **Материалы и методы**. В клиническое ретроспективное исследование было включено 265 больных, которые в 2021-2023 гг. проходили лечение в клинических отделениях ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России. Всем пациентам проведено комплексное клинико-рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При оценке психического статуса пациентов использовали шкалу HADS для выявление клинически значимой тревоги и депрессии. **Результаты**. Доля курильщиков среди больных исследовательской выборки составила 65,3%. Курение у этих пациентов сопровождалось увеличением количества как субъективных симптомов заболевания (кашель, одышка, симптомы интоксикации), так и объективных симптомов (повышение уровня С-реактивного белка, площади распада в легких, которые положительно коррелировали с выраженностью депрессии и имели обратную зависимость с выраженностью тревоги). **Заключение**. Имеющиеся сложные взаимосвязи между курением, клинической симптоматикой туберкулезного процесса и психопатологической (тревожной и депрессивной) симптоматикой требуют мультидисциплинарного подхода с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств лечебного воздействия.

Ключевые слова: туберкулез, коморбидность, тревога, депрессия, курение.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез, несмотря на регистрируемую положительную динамику заболеваемости, распространенности и смертности в последние годы, остается серьезной проблемой во всем мире. В 2019 г. среди больных туберкулезом взрослые составляли 88%, дети – 12%, высокая распространенность выявлена в Юго-Восточной Азии (44%), Африке (25%), странах западной части Тихого океана (18%) [1]. Данная тенденция объясняется частым сочетанием туберкулеза с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, определяющими мотивацию и приверженность пациентов к лечению; распространенность депрессии среди женщин (51,5%) незначительно превышает таковую среди мужчин, в целом установлена её распространенность по шкалам HRDS (45,5%), BDI, HADS и PHQ-9 (55,6%, 45,5% и 38,4%) [2]. Статус антиретровирусной терапии, низкое экономическое положение, употребление алкоголя, психологический дистресс являются основными областями, на которые необходимо нацеливать мероприятия по укреплению здоровья для повышения приверженности лечению туберкулеза [3]. Депрессия повышает риск реактивации туберкулеза, способствует прогрессированию заболевания, негативно влияет на поведение в отношении здоровья (обращение за медицинской помощью, соблюдение режима приема лекарств, завершение лечения), часто остается нераспознанной при активной форме туберкулеза или игнорируется как нормативная реакция на ситуационный стресс [4]. Необходимы программы профилактики депрессии для больных туберкулезом, включая оказание социальной поддержки, базовое психотерапевтическое вмешательство, чтобы искоренить воспринимаемую стигму больных туберкулезом [5]. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств у боль-

ных туберкулезом колеблется в широких пределах – от 8,7% до 87,5%, что связано с различиями в получении информации, социально-культурными барьерами [4, 5]. В ряде исследований показаны разные причины, влияющие на риски развития тревожно-депрессивной симптоматики. Реализация вмешательств по снижению воспринимаемых барьеров и максимизации воспринимаемых преимуществ (друзья, семья, работники здравоохранения, средства массовой информации) способствуют приверженности лечению туберкулеза [6]. Курение и чрезмерное употребление алкоголя повышают риск депрессии, в большей мере выраженный у женщин пременопаузального возраста, чем у постменопаузальных, психофизическая активность снижает риск депрессии [7]. Выраженность тревожно-депрессивных расстройств положительно коррелирует с дисфункцией вегетативной нервной системы, астенией, психофизическим истощением и интенсивностью психосоматических жалоб. Наличие тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с туберкулезом ухудшает их психосоматическое состояние, психосоциальное функционирование, снижает эффективность терапии и оптимистичность прогноза [8]. Среди лиц, страдающих психическими заболеваниями в сочетании с туберкулезом легких, отмечается рост удельного веса органических заболеваний головного мозга, зависимости от алкоголя, повышение удельного веса пожилых больных, жителей села, лиц без определенного места жительства, причем туберкулез развился у них раньше или одновременно с психическим заболеванием [9]. Представлен медико-социальный портрет пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидным туберкулезом: это мужчины с низким уровнем доходов и образования, не состоящие в браке или разведенные, часто имеющие криминальный опыт, отсутствие постоянной работы, асоциальные установки, делинквентное поведение [10]. Расстройства в результате употребления алкоголя среди больных туберкулезом ассоциированы с высокой социальной и экономической незащищенностью (одиночеством, безработицей, тюремным заключением в прошлом). Указанные расстройства, зарегистрированные за последний месяц, а не за последний год или в течение жизни, ассоциированы с неблагоприятным исходом лечения (смерть, прекращение лечения, неудача в лечении) [11]. Воспаление является критическим модификатором туберкулеза, повышающим восприимчивость к депрессии. Контроль воспаления может обеспечить общую терапевтическую пользу, независимо от того, является ли оно вторичным по отношению к ранней детской травме, при более острой реакции на стресс, изменениях микробиома, генетическом диатезе или комбинации этих факторов [12].

В проспективном когортном исследовании пациентов с недавно поставленным диагнозом туберкулеза показано, что активные курильщики имели меньше шансов на излечение, чем неактивные курильщики, представлен положительный эффект когнитивно-поведенческой терапии в прекращении курения [13]. Анализ данных о 296 курящих впервые выявленных больных туберкулезом легких показал, что раннее начало табакокурения, длительность его стажа, большее количество выкуриваемых сигарет, более высокий индекс курильщика (ИК) утяжеляют структуру клинических форм впервые выявленного туберкулеза. Доказано отрицательное воздействие табакокурения на вероятность развития ТЛ, которое в случае возникновения специфического процесса утяжеляет его характер [14]. Табакокурение – фактор, ассоциированный с более тяжелыми формами и течением туберкулеза легких; среди курящих пациентов выше риск наличия бактериовыделения и распространенных форм туберкулезного процесса, чаще регистрируются хронические формы туберкулезной инфекции, чаще наблюдается множественная лекарственная устойчивость возбудителя, что приводит к удлинению сроков лечения и снижает благоприятный исход терапии [15, 16]. У пациентов с туберкулезом и депрессией возникают не только проблемы с соблюдением режима лечения, но и сама депрессия может биологически изменить иммунологический профиль, ответственный за сдерживание туберкулеза, а туберкулез может изменить гормональный баланс нейротрансмиттеров, ответственных за депрессию [17]. Негативное влияние курения табака на приверженность к лечению больных туберкулезом приводит к снижению его эффективности, формированию хронических форм туберкулеза, частому рецидивированию заболевания. Проблема связи туберкулеза и коморбидных психических расстройств окончательно не решена и требует продолжения изучения механизмов взаимодействия клинических, психологических и социальных факторов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние табакокурения на развитие и усиление тревожной и депрессивной симптоматики у больных туберкулезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническое ретроспективное исследование было включено 265 больных туберкулезом, которые проходили лечение в клинических отделениях ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России в период 2021-2023 гг. В выборке обследованных пациентов выделены клинические формы туберкулеза: диссеминированный (n=24, 9,1%), инфильтративный (n=39, 14,7%), фиброзно-кавернозный (n=108, 40,8%), туберкулома легких (n=94, 35,5%).

Всем пациентам в ходе исследования было проведено комплексное клинико-рентгенологическое, лабораторное обследование. Общая площадь распада легочной ткани оценивалась по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) как сумма площадей крупных и средних полостей, в см. Для количественной оценки показателей субъективного ощущения состояния болезни у пациентов исследуемых групп по опроснику Индекс симптоматики пациента (ИС) рассчитывали среднее значение суммы баллов, где 1 жалоба приравнивалась к 1 симптому или 1 баллу. Показатели психологического состояния оценивали в соответствии с Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS): сумма баллов 0-7 принималась за норму, 8-10 баллов – признаки субклинически выраженной тревоги или депрессии, 11 и более баллов – клинически выраженная тревога или депрессия. Общие средние значения выраженности тревожно-депрессивной симптоматики (в баллах) по шкале HADS рассчитывались для выявление клинически значимой тревоги и депрессии в группах курящих и некурящих пациентов с туберкулёзом. Принимавшие участие в исследовании пациенты ранее не имели психиатрического диагноза. Табакокурением считали выкуривание сигарет или папирос в количестве 5-20 штук в сутки.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета SPSS STATISTICS 22.0. Оценивали среднее арифметическое значение, стандартное отклонение на основании непараметрических (критерий χ^2 Пирсона, точный тест Фишера, U-критерий Манна-Уитни) и параметрических (t-критерий Стьюдента) методов проверки гипотезы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего числа (n=265) обследованных пациентов были выделены две группы: курильщики табака и табачных изделий, некурящие. Обнаружено преобладание курильщиков табака (n=173, 65,3%) по сравнению с некурящими (n=92, 34,7%). Курящие пациенты были статистически значимо (p=0,0001) старше, чем некурящие (43,69±10,2 года против 37,43±12,6 года). Средний возраст курящих мужчин статистически значимо (p=0,0001) превышал возраст курящих женщин (46 лет против 38 лет). Среднее количество выкуриваемых за день сигарет составляло 13,49±5,1 штуки. Индекс курения (произведение количества выкуриваемых сигарет в день и стажа курения в годах, разделенное на 20) составлял 16,5±9,0, что свидетельствовало о склонности пациентов к риску развития хронической обструктивной болезни легких Различий в росте, весе, индексе массы тела, частоте сердечных сокращений между курящими и некурящими пациентами не установлено (p>0,05). Из 173 курящих пациентов количество курящих мужчин статистически значимо (p=0,0001) превышало число курящих женщин (71,1% против 28,9%).

Данные сравнительной оценки наличия тревожно-депрессивной симптоматики в группах курящих и некурящих пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. **Сравнительная оценка выраженности тревожно-депрессивной симптоматики в группах курящих и некурящих пациентов с туберкулезом (абс., %)**

Показатель	Норма		Субклинически выраженная тревога		Клинически выраженная тревога		Общий средний балл тревоги
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Курящие	116	67,1	44	25,4	13	7,5	5,36±4,2
Средний балл	2,9±2,0		8,7±0,8		15,3±2,9*		
Некурящие	67	72,8	19	20,7	6	6,5	4,55±3,6
Средний балл	2,7±1,9		8,6±0,7		12,3±1,5*		
Показатель	Норма		Субклинически выраженная депрессия		Клинически выраженная депрессия		Общий средний балл депрессии
Курящие	100	57,8	55	31,8	18	10,4	5,71±3,9**
Средний балл	2,9±2,1		8,4±0,6		12,9±2,4		
Некурящие	67	72,8	23	25,0	2	2,2	4,48±3,3**
Средний балл	2,8±1,9		8,6±0,7		13,5±0,7		

Примечание. Статистическая значимость различий: * – p=0,01, ** – p=0,008.

По соотношению пациентов с субклинически и клинически выраженной тревогой различий среднего балла тревоги между курящими и некурящими пациентами не установлено (p≥0,05). Вместе с тем полученное среднее значение балла в группе пациентов с клинически выраженной тревогой у курильщиков было статистически значимо (p=0,01) выше по сравнению с некурящими пациентами (15,3±2,9 против 12,3±1,5). Тревога проявлялась выраженным беспокойством, эмоциональным напряжением, в ряде случаев достигавшим уровня панических атак, резкими колебаниями настроения, нарушениями сна, снижением самооценки.

В группе курящих пациентов уровень депрессивной симптоматики был выше, чем у некурящих пациентов. Это подтверждалось большим количеством больных с симптомами субклинической (31,8% против 25,0%) и клинической депрессии (10,4% против 2,2%), а также средним статистически значимым (p=0,008) значением балла депрессии в группе курильщиков по сравнению с некурящими (5,71±3,9 балла против 4,48±3,3 балла). Риск развития сублинически и клинически выраженной депрессивной симптоматики в группе курящих пациентов в 1,5 раза превышал таковой риск у некурящих (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,0-2,2). Клиническая депрессия сопровождалась сниженным настроением, замедлением темпа мышления и двигательной активности, апатией, пессимистичными размышлениями, утратой интереса к прежним увлечениям.

При оценке субъективного ощущения пациентами состояния болезни наиболее часто предъявляемыми жалобами были кашель, одышка и слабость. Слабость встречалась примерно с одинаковой частотой в группах курящих и некурящих пациентов (21,3% против 18,4%; p≥0,05). Основными симптомами в результате недостаточного кровообращения легких являлись одышка при сердечной недостаточности и сухой навязчивый кашель. Кашель и одышка статистически значимо (p≤0,05) чаще беспокоили курящих пациентов, чем некурящих (53,1% и 46,8% против 34,7% и 33,7%). Выявлен статистически значимо (p=0,003) более высокий индекс данной симптоматики в рамках болезней бронхолёгочной системы у курящих пациентов по сравнению с некурящими (1,75±1,28 против 1,25±1,29), то есть курящие пациенты в 1,4 раза больше предъявляли жалоб лечащему врачу по сравнению с некурящими. Установлена статистически значимая (R=0,209, p=0,001) положительная корреляционная связь между индексом симптоматики в виде количества предъявляемых жалоб пациентом и уровнем депрессии. В то время как с выраженностью тревоги количество предъявляемых пациентами жалоб не было связано (p≥0,05). Установлено, что деструктивные изменения в легких (воспаление легочной ткани с её распадом) у курящих пациентов имели значительно большую площадь распада по сравнению с некурящим. Среднее значение диаметра площади очага распада у курильщиков статистически значимо (p=0,001) в 1,6 раза превышало аналогичное значение у некурящих (3,09±3,2 см против 1,86±2,7 см). Также установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между площадью распада и уровнем депрессии (R=0,147, p=0,017), площадью распада и уровнем С-реактивного белка как показателя повреждения тканей при воспалении (R=0,47, p=0,0001). В свою очередь определены различия между уровнями СРБ у пациентов в зависимости от выраженности депрессии. В группе больных туберкулезом с депрессивной симптоматикой (субклинически и клинически выраженная депрессия по шкале HADS) среднее значение уровня СРБ крови составило 24,3±31,1 Ед, что было статистически значимо больше по сравнению с пациентами, показатели депрессии которых соответствовали нормативным величинам, а показатели СРБ составляли 15,0±25,5 Ед (p=0,025), что свидетельствует о связи воспалительных реакций организма с психоэмоциональным состоянием.

Показатели индекса симптоматики (ИС), СРБ, диаметра площади распада (DS) у пациентов с разной степенью выраженности тревоги и депрессии представлены в таблице 2.

Таблица 2. **Зависимость степени выраженности тревоги и депрессии от показателей индекса симптоматики, С-реактивного белка, диаметра площади очага распада у пациентов с туберкулезом**

Выраженность психических нарушений по шкале HADS	Тревога			Депрессия		
	Индекс симптоматики	С-реактивный белок	Диаметр площади распада	Индекс симптоматики	С-реактивный белок	Диаметр площади распада
Норма	1,58±1,3	[a]19,5±30	2,54±3,0	[b,c]1,4±1,2	[d]14,8±25,5	[f]2,3±2,8
Субклиническая	1,6±1,3	17,1±22,9	2,9±3,2	[b]1,8±1,4	[e]26,7±32,7	[f]3,2±3,4
Клинически выраженная	1,37±1,5	[a]8,9±13,2	2,2±2,2	[c]2,2±1,7	[d,e]13,6±17,6	2,7±2,5

Примечание. Статистическая значимость различий: a – p=0,014, b – p=0,04, c – p=0,04, d – p=0,01, e – p=0,04, f – p=0,034.

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что нарастание степени выраженности тревоги от нормальных показателей до клинически выраженной тревоги сопровождается уменьшением проявлений заболевания в виде снижения количества предъявляемых пациентами жалоб, уровня воспалительного ответа организма и уменьшением площади распада в легких. Тревога в данном случае выступает в роли эффективного защитного психологического механизма, способствующего повышению уровня приверженности пациентов к лечению и в какой-то степени приостанавливающего неблагоприятные варианты течения основного заболевания. Со стороны депрессивной симптоматики наблюдается кардинально иная ситуация.

Нарастание степени выраженности депрессивной симптоматики (утрата интереса к прошлым любимым делам, набор веса/похудение, нарушения сна, ощущение беспомощности, снижение концентрации внимания, навязчивая тревога в связи с мыслями о возможной смерти из-за болезни) сопровождается усилением субъективного ощущения болезни, возрастанием количества предъявляемых жалоб при клинически выраженной депрессии. Выявлен рост показателей воспаления (СРБ) и площади очага распада в легких у пациентов с субклинически выраженной депрессией. В то время как показатели СРБ и площади распада в легких у пациентов с клинически выраженной депрессией совпадают с аналогичными показателями у пациентов с отсутствием симптомов депрессии (норма). Это говорит о том, что симптоматика клинически выраженной депрессии обусловлена не столько клиническими характеристиками туберкулеза (очаги воспаления, субфебрилитет, кашель, одышка, слабость, похудение) сколько другими причинами, такими как курение и частое сочетание с тревогой по результатам нашего исследования. Установлена статистически значимая положительная корреляционная связь депрессии и тревоги (R=442, p=0,0001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с полученными результатами среди больных туберкулезом курильщиков оказалось большинство (65,3%). Количество курящих мужчин в 2,5 раза превышало число курящих женщин. Мужчины-курильщики были старше по возрасту, чем женщины. Вероятность развития депрессивной симптоматики у курящих оказалась в 1,5 раза выше, чем у некурящих. Диаметр площади очага распада у курильщиков был в 1,6 раза больше, чем у некурящих пациентов. У курильщиков зафиксировано в 1,4 раза большее количество предъявляемых жалоб по сравнению с некурящими. Степень выраженности депрессии была связана с увеличением как субъективных ощущений пациентом клинической картинны заболевания в виде количества предъявляемых жалоб, так и объективных показателей (площадь очага распада в легких, уровень СРБ). Выраженность тревоги характеризовалась обратной зависимостью с вышеперечисленными симптомами (субъективными и объективными) заболевания. Понимание сложности сочетанного взаимодействия отдельных факторов (курение, наличие тревоги и депрессии) необходимо при разработке программ, направленных на повышение эффективности лечения туберкулеза, требует мультидисциплинарного подхода с привлечением разных специалистов (фтизиатров, психиатров, наркологов, психотерапевтов, психологов) с применением фармакологических и нефармакологических средств лечебного воздействия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в соответствии с бюджетным финансированием ГЗ в рамках комплексной темы НИР «Разработка новых высокотехнологичных методов диагностики, прогноза, этиологического и патогенетического лечения активной и латентной туберкулезной инфекции методами молекулярной биологии, направленной доставки противотуберкулезных препаратов, поиска и воздействия на новые молекулярно-клеточные мишени микро- и макроорганизма, регуляции локального и системного иммуновоспалительного ответа», регистрационный номер 121041500043-5.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России (протокол заседания № 52 от 20 июня 2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, Kapata N, Mfinanga S, Hasnain SE, Katoto PDMC, Bulabula ANH, Sam-Agudu NA, Nachega JB, Tiberi S, McHugh TD, Abubakar I, Zumla A. Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113 Suppl 1(Suppl 1): S7-S12. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.107. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33716195; PMCID: PMC8433257.
2. Duko B, Bedaso A, Ayano G. The prevalence of depression among patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Gen Psychiatry. 2020 May 7;19:30. doi: 10.1186/s12991-020-00281-8. PMID: 32419837; PMCID: PMC7206806.
3. Tola HH, Garmaroudi G, Shojaeizadeh D, Tol A, Yekaninejad MS, Ejeta LT, Kebede A, Kassa D. The effect of psychosocial factors and patients' perception of tuberculosis treatment non-adherence in Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop J Health Sci. 2017 Sep;27(5):447-458. doi: 10.4314/ejhs.v27i5.2. PMID: 29217949; PMCID: PMC5615005.
4. Sweetland AC, Kritski A, Oquendo MA, Sublette ME, Norcini Pala A, Silva LRB, Karpati A, Silva EC, Moraes MO, Silva JRLE, Wainberg ML. Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. Int J Tuberc Lung Dis. 2017 Aug 1;21(8):852-861. doi: 10.5588/ijtld.16.0584. PMID: 28786792; PMCID: PMC5759333.
5. Shen R, Zong K, Liu J, Zhang L. Risk factors for depression in tuberculosis patients: A meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022 Apr 11;18:847-866. doi: 10.2147/NDT.S347579. PMID: 35431546; PMCID: PMC9012238.

6. Tola HH, Karimi M, Yekaninejad MS. Effects of sociodemographic characteristics and patients' health beliefs on tuberculosis treatment adherence in Ethiopia: a structural equation modelling approach. Infect Dis Poverty. 2017 Dec 15;6(1):167. doi: 10.1186/s40249-017-0380-5. PMID: 29241454; PMCID: PMC5731079.
7. Kim H, Yoo J, Han K, Fava M, Mischoulon D, Park MJ, Jeon HJ. Associations between smoking, alcohol consumption, physical activity and depression in middle-aged premenopausal and postmenopausal women. Front Psychiatry. 2021 Dec 23;12:761761. doi: 10.3389/fpsyt.2021.761761. PMID: 35002797; PMCID: PMC8733565.
8. Березанцев А.Ю, Миночкин Д.А, Карпина Н.Л., Тимербулатов И.Ф. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с туберкулезом легких: клинико-психопатологические и психосоматические аспекты. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2023. Т. 14, № 4. С. 389-399. Berezantsev AYu, Minochkin DA, Karpina NL, Timerbulatov IF. Anxiety-depressive disorders in patients with pulmonary tuberculosis: clinical, psychopathological and psychosomatic aspects. Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology. 2023;14(4):389-399. doi: 10.34883/PI.2023.14.4.007 (in Russian).
9. Шереметьева И.И., Плотников А.В. Современное состояние и перспективы организации психиатрической и наркологической помощи больным туберкулезом легких в Алтайском крае. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021. № 3 (112). С. 75-80. Sheremetyeva II, Plotnikov AV. Modern state and prospects of the organization of psychiatric and narcological care for patients with pulmonary tuberculosis in the Altai Territory. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2021;3(112):75-80. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-3(112)-75-80 (in Russian)
10. Гребень Н.Ф., Осипчик С.И. Пациент с алкогольной зависимостью и коморбидным туберкулезом легких как объект медико-психологических исследований. Медицинские новости. 2019. № 11. С. 16-19. Greben NF, Osipchik SI. A patient with alcohol dependence and comorbid pulmonary tuberculosis as an object of medical and psychological research. Medical News. 2019;11:16-19 (in Russian).
11. Янов С.А., Бохан Н.А., Янова Г.В., Лившиц В.Л., Шин С. Влияние психосоциальных и клинических факторов, включая расстройства в результате употребления алкоголя, на нежелательный исход лечения туберкулеза. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 5 (68). С. 31-34. Yanov SA, Bokhan NA, Yanova GV, Livshits VL, Shin S. The influence of psychosocial and clinical factors, including alcohol use disorders, on adverse outcomes in tuberculosis treatment. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2011;5(68):31-34 (in Russian).
12. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. Neuron. 2020 Jul 22;107(2):234-256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32553197; PMCID: PMC7381373.
13. de Vargas KR, Freitas AA, Azeredo ACV, Silva DR. Smoking prevalence and effects on treatment outcomes in patients with tuberculosis. Rev Assoc Med Bras (1992). 2021 Mar;67(3):406-410. doi: 10.1590/1806-9282.20200825. PMID: 34468606.
14. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Гринь Е.Н. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных. Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 51-55. Koretskaya NM, Narkevich AN, Narkevich AA, Grin' EN. Tuberculosis and tobacco smoking: a risk of development and specific features in smoking patients. Pulmonologiya. 2017;27(1):51-55. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55 (in Russian).
15. Чумоватов Н.В., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Романов В.В., Эргешов А.Э. Количественная оценка связи табакокурения и туберкулеза легких. Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, № 1. С. 48-53. Chumovatov NV, Antonov NS, Sakharova GM, Romanov VV, Ergeshov AE. Quantitative assessment of the association of tobacco smoking with pulmonary tuberculosis. Russian Journal of Preventive Medicine. 2022;25(1):48-53. https://doi.org/10.17116/profmed20222501148 (in Russian).
16. Багишева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. Оценка влияния курения на развитие и течение специфического процесса в легких. Медицинский альянс. 2017. № 4. С. 15-22. Bagisheva NV, Mordyk AV, Mordyk DI. Assessment of the impact of smoking on development and current specific process in the lungs. Medical Alliance. 2017; (4):15-22 (in Russian).
17. Cáceres G, Calderon R, Ugarte-Gil C. Tuberculosis and comorbidities: treatment challenges in patients with comorbid diabetes mellitus and depression. Ther Adv Infect Dis. 2022 May 20;9:20499361221095831. doi: 10.1177/20499361221095831. PMID: 35646347; PMCID: PMC9130847.

Поступила в редакцию 30.08.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Серов Олег Алексеевич, к.м.н., с.н.с. отдела прикладных научных исследований, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. ORCID iD 0009-0006-3892-4083 Author ID РИНЦ 752205. SPIN-код РИНЦ 6976-2569.

Турсунова Наталья Владимировна, к.б.н., в.н.с. научно-организационного отдела, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Scopus ID 6506345316. ORCID iD 0000-0003-3051-2632. ResearcherID AAE-5759-2019. Author ID РИНЦ 817464. SPIN-код РИНЦ 7897-4050. us-nniit@mail.ru

Жукова Елена Михайловна, д.м.н., в.н.с. отдела прикладных научных исследований, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Author ID Scopus 57213123153. ORCID iD 0000-0002-6156-8412. ResearcherID AAC-3855-2020. Author ID РИНЦ 768165. SPIN-код РИНЦ 8908-2848. zhukovaem@ngs.ru

✉ Серов Олег Алексеевич, serovoa1964@gmail.com

UDC 616.24-002.5:616.891.6:616.8-008.64:613.84:616-085

For citation: Serov O.A., Tursunova N.V., Zhukova E.M. Iinfluence of tobacco smoking on the development of mental disorders in patients with tuberculosis. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 111-118. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-111-118

Iinfluence of tobacco smoking on the development of mental disorders in patients with tuberculosis

Serov O.A., Tursunova N.V., Zhukova E.M.

Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis"
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Okhotskaya Street 81a, 630040, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Tuberculosis is often combined with comorbid mental disorders (anxiety, depression) and nicotine addiction (smoking), which have a mutual negative impact on the effectiveness of therapy. Comorbid mental disorders further aggravate separation, distancing and stigmatization of tuberculosis patients. The negative impact of tobacco smoking on adherence to treatment in tuberculosis patients has been proven, which leads to a decrease in its effectiveness, the formation of chronic forms of tuberculosis, and frequent relapse of the disease. **Objective**: to assess the impact of tobacco smoking on the development and aggravation of anxiety and depressive symptoms in tuberculosis patients. **Materials and Methods**. The clinical retrospective study included 265 patients who were treated in the clinical departments of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021-2023. All patients underwent a comprehensive clinical and radiological examination of the chest organs. When assessing the mental status of patients, the HADS scale was used to identify clinically significant anxiety and depression. **Results**. The proportion of smokers among patients in the study sample was 65.3%. Smoking in these patients was accompanied by an increase in the number of both subjective symptoms of the disease (cough, shortness of breath, symptoms of intoxication) and objective symptoms (increased levels of C-reactive protein, the area of decay in the lungs, which positively correlated with the severity of depression and had an inverse relationship with the severity of anxiety). **Conclusion**. The existing complex relationships between smoking, clinical symptoms of the tuberculosis process and psychopathological (anxiety and depressive) symptoms require a multidisciplinary approach using drug and non-drug therapeutic means.

Keywords: tuberculosis, comorbidity, anxiety, depression, smoking.

Received August 30, 2024 Accepted December 02, 2024

Serov Oleg A., Cand. Sc. (Medicine), senior research fellow, Department of Applied Scientific Research, Federal State Budgetary Institution “Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0009-0006-3892-4083. Author ID RSCI 752205. SPIN-code RSCI 6976-2569.

Tursunova Natalia V., Cand. Sc. (Biology), lead researcher, Scientific and Organizational Department, Federal State Budgetary Institution “Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3051-2632. ResearcherID AAE-5759-2019. Author ID RSCI 817464. SPIN-code RSCI 7897-4050. us-nniit@mail.ru

Zhukova Elena M., D. Sc. (Medicine), lead researcher, Department of Applied Scientific Research, Federal State Budgetary Institution “Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6156-8412. Author ID RSCI 768165. SPIN-code RSCI 8908-2848. zhukovaem@ngs.ru

✉ Serov Oleg A., serovoa1964@gmail.com

УДК 616.832-004.21:616.8-008.64:159.923.31

Для цитирования: Зарубина Н.В. Влияние депрессивных расстройств на личностные характеристики пациентов с рассеянным склерозом. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 119-128. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-119-128

Влияние депрессивных расстройств на личностные характеристики пациентов с рассеянным склерозом

Зарубина Н.В.[1, 2]

[1] *ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» Россия, 109044, Москва, ул. 2-я Дубровская, 13, строение 6*

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

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время проблеме рассеянного склероза (РС) уделяется повышенное внимание, так как пациентами с этим прогрессирующим нейродегенеративным аутоиммунным заболеванием ЦНС зачастую становятся лица молодого, трудоспособного возраста. Во многом успех терапии, восстановление или улучшение состояния зависит от личностных характеристик пациента и факторов, которые снижают приверженность к лекарственной терапии. Особенное значение придается изучению депрессии у пациентов с рассеянным склерозом. **Цель**: изучить влияние депрессивных расстройств на личностные характеристики пациентов с рассеянным склерозом. **Материал исследования**. Участники исследовательской выборки (n=325) были разделены на группы. Основная группа (n=203) – пациенты с рассеянным склерозом и депрессией (n=113), с рассеянным склерозом и отсутствием депрессии (n=90), в возрасте на момент обследования от 15 до 60 лет (средний возраст 39,7±10,91 года). С учетом течения заболевания больные были распределены по типам течения РС: ремиттирующий (РРС) (n=179, 88,2%), вторично-прогрессирующий (ВПРС) (n=24, 11,8%). Определен уровень инвалидизации пациентов: РРС – 2,89±0,16 балла, ВПРС – 5,0±0,24 балла. Группа сравнения – пациенты с расстройствами депрессивного спектра (n=70, 21,5%), количество депрессивных эпизодов в анамнезе в среднем составляло 2,3±1,18 случая. Контрольная группа – неврологически и психически условно здоровые добровольцы (n=52, 16%), средний возраст которых составлял 31,86±6,98 года. **Методы**. Диагноз депрессивного расстройства устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10 врачом-психиатром. Для оценки уровня депрессивных расстройств применялась шкала А. Бека, изучение личностных особенностей пациентов проводили с помощью опросника Мини-мульт. Математическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения количественных данных осуществляли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. **Результаты**. По результатам исследования по опроснику Мини-мульт выявлена статистическая значимость различий по шкалам: 1) ипохондрия – у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,012276*), у мужчин с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,030902*), 2) депрессия – у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,000015***), у пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,002351**), 3) истерия – у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,000004***), у пациентов со вторично-прогрессирующим течением РС (p=0,000035***), 4) психопатия – у пациентов основной группы (p=0,009287**) и у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,002164**), 5) психастения – у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,000637***), у пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,001129**), у пациентов со вторично-прогрессирующим РС (p=0,00187**), 6) шизоидность – у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,001271**), у пациентов со вторично-прогрессирующим течением РС (p=0,007259**), 7) гипомания – у мужчин контрольной группы (p=0,043139*) и у пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,002582**). Тревожная депрессия чаще встречается в основной группе пациентов с рассеянным склерозом (45,71%) и у пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (31,87%). Прогрессирование заболевания с переходом во вторично-прогрессирующее течение чаще сопровождается депрессией, способствующей заострению личностных черт, особенно у женщин с высокими показателями по шкалам «невротической триады»: ипохондрии, депрессии и истерии. Значимые изменения личностных черт происходят под влиянием апатической депрессии у пациентов с высокими значениями по шкалам психопатии и психастении, появляются шизоидные и паранойяльные черты личности. Депрессия с ипохондрическими проявлениями ассоциирована с повышением значений по шкалам ипохондрии, истерии, шизоидности. Меланхолическая депрессия усиливает проявления ипохондрических переживаний. **Заключение**. Депрессивная симптоматика усложняет течение РС, приводит к личностным нарушениям, снижает приверженность к терапии препаратами, изменяющими течение РС, и реабилитационный потенциал.

Ключевые слова: рассеянный склероз, депрессивные расстройства, личностные нарушения.

ВВЕДЕНИЕ

Больные рассеянным склерозом уже в преморбиде заболевания начинают остро ощущать и переживать свою беспомощность и бесполезность. Представлены данные по современным подходам к лечению РС, схемам терапии лекарственными препаратами, применяемыми при длительном и симптоматическом лечении [1]. У 60% больных РС депрессия колеблется от легкого до выраженного уровня, 52% страдают проявлениями астении разной выраженности, 45,8% имеют высокий уровень ситуативной тревожности, 72% – личностной тревожности, в связи с чем больным РС необходима реабилитационная коррекция эмоционально-личностных нарушений [2]. Психологическое здоровье больных как динамичное явление подвержено воздействию благоприятных и неблагоприятных факторов, изучение которых особенно актуально [3]. В процессе социализации и индивидуации чувство вины становится саморегулятором и самодетерминантом поведения, положительно или негативно влияющим на здоровье личности, но даже оптимальный уровень переживания вины не свидетельствует о высоком уровне развития индивидуальной психики, так же как высокий уровень развития Эго не гарантирует психическую стабильность индивида [4]. Подробное описание особенностей личности больных РС было дано Н. Пезешкианом (стремление угождать требованиям окружающих, желание скрыть факт своего заболевания из-за чувства стыда и ощущения невозможности поделиться с окружающими информацией о характере свой болезни), на основе этих личностных характеристик выстраивается отношение больных РС к себе, окружающим, своей болезни [5].

Под влиянием болезни происходит изменение психологической личностной структуры и представлений об окружающем мире. Степень нарушений в когнитивной сфере при РС варьируется от полной сохранности до тяжелых нарушений даже на ранних этапах болезни. Когнитивный дефицит изменяется во времени, когнитивный статус ухудшается при обострении демиелинизирующего процесса и восстанавливается при выходе из данного состояния, этим объясняется двойственность данных о встречаемости нейропсихологических нарушений и их роли в клинической картине РС [6]. У пациентов с РС установлены изменения психологического состояния: у 66% – в виде выраженной тревожности, у 50% – в виде ригидности и интроверсии, у 83% – в виде легкой депрессии и субдепрессивных состояний, что расширяет представление о психологических механизмах нарушений личности при РС и требует использования комбинированных подходов для психологической коррекции [7].

К нарушениям психической деятельности в рамках РС относят снижение интеллектуально-мнестических функций: памяти, внимания, мышления, продуктивности умственной работоспособности, счетных навыков, нейропсихологические нарушения в виде лобной акалькулии, речевых нарушений [8]. Депрессивные расстройства изменяют психологическую структуру и представления больных РС об окружающем мире, снижают качество жизни и ресурсные возможности, утяжеляют социальную адаптацию, что актуализирует своевременность их выявления [9].

Молодой возраст, ранний период возникновения заболевания, а также хроническое, прогрессирующее течение, приводящее к инвалидизации, существенно меняют представление больного о себе на сенситивном, эмоциональном, интеллектуальном, волевом, рациональном уровнях [10]. Личностные особенности и позиция пациентов по отношению к своему заболеванию и лечению являются важными факторами успешности процесса реабилитации, медико-психологическое сопровождение больных РС основывается на принципах непрерывности, этапности, комплексности, доступности, дифференцированности, интегративности и системности [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние депрессивных расстройств на личностные характеристики пациентов с рассеянным склерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные для исследования получены на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет». Все участники получали препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), перед включением в исследование подписали добровольное информированное согласие.

Участники исследовательской выборки (n=325) были разделены на группы. Основная группа – пациенты (n=203) с рассеянным склерозом с депрессией и без депрессии, возраст которых на момент обследования составлял от 15 до 60 лет (средний возраст 39,7±10,91 года). С учетом течения заболевания больные РС распределены по типам течения РС: ремиттирующий (РРС) (n=179, 88,2%), вторично-прогрессирующий (ВПРС) (n=24, 11,8%). Группа сравнения – пациенты с расстройствами депрессивного спектра (n=70, 21,5%), количество депрессивных эпизодов в анамнезе в среднем составляло 2,3±1,18 случая. Контрольная группа – условно здоровые неврологически и психически добровольцы (n=52, 16%), средний возраст которых составлял 31,86±6,98 года. Возраст всех больных на момент обследования составлял от 15 до 60 лет (средний возраст

39,7±10,91 года). Среди обследованных преобладали женщины (n=145, 71,4%) по сравнению с мужчинами (n=58, 28,6%).

Больные РС с первично-прогрессирующим типом течения заболевания (без нарастания неврологического дефицита и периодами стабилизации состояния) в исследование не включались в связи с небольшой численностью.

Для постановки диагноза РС использовались критерии Мак Дональда (2005, 2010 гг. в редакции 2017 г.), в основе которых лежит доказательство диссеминации патологического процесса в пространстве и времени (по данным клиники и/или МРТ) головного и спинного мозга.

Набор пациентов в основную группу происходил на основании критериев включения: подтверждённый диагноз РС в соответствии с рекомендациями McDonald et al. (2005, 2010, 2017), возраст от 15 до 60 лет, способность пациента выполнять специфические методы нейропсихологической диагностики, готовность к сотрудничеству, способность выполнять требования данного исследования.

Критерии исключения: отказ от приема ПИТРС, наличие других хронических заболеваний, предыдущее лечение стволовыми клетками, трансплантация костного мозга, прием антидепрессантов на протяжении последних 6 месяцев (на момент опроса), выраженные когнитивные нарушения, показатели билирубина ≥2хВГН, показатели AST и ALT ≥3 хВГН, нежелание пациента продолжать наблюдение и/или участвовать в определенных процедурах исследования, предусмотренных информированным согласием.

Выявление депрессивной симптоматики проводили в соответствии с классификацией диагнозов по МКБ-10, для уточнения степени тяжести депрессии использовали психодиагностическое тестирование по шкале А. Бека. Исследование личностных характеристик пациентов проводили с помощью сокращенного варианта MMPI – опросника Мини-мульт, состоящего из 11 шкал.

Математическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Проверка нормальности распределения количественных данных проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Клиническую информативность тестов (оперативные характеристики) рассчитывали методом ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic Analysis). Относительный риск оценивали в соответствии с величиной отношения шансов (ОШ), рассчитанной методом логистической регрессии.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Критический уровень значимости $p<0,05$ использован для всех применённых статистических критериев.

Диагноз рассеянного склероза был поставлен неврологом согласно критериям McDonald et al. с учетом данных МРТ-исследований головного и спинного мозга. Принимая во внимание результаты неврологического обследования (оценка двигательных и сенсорных навыков, равновесия, координации, психического состояния, рефлексов и функционирования нервной системы) назначалась терапия. Проводилась оценка функционального состояния проводящих систем (Kurtzke J.F., 1983; Functional Systems-FS) для определения глубины неврологического поражения по 7 разделам, при этом использована суммарная количественная балльная оценка по всем системам (от 1 до 26, в среднем 8,58±0,35 балла).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от типа течения РС выявлено преобладание пациентов с ремиттирующим (РРС) типом (n=179, 88,2%) по сравнению со вторично-прогрессирующим типом (ВПРС) (n=24, 11,8%). Средний возраст пациентов с ремитирующим течением варьировался от 15 до 63 лет (в среднем 38±10 лет), у большинства из них продолжительность болезни была менее 20 лет (в среднем 8,23±6,57 года), средний возраст начала болезни – 30,2±10,5 года, средняя количественная оценка по шкале EDSS (степень инвалидизации по 8 функциональным системам) – 2,89±0,16 балла.

Возраст обследуемых больных с ВПРС представлен в диапазоне от 29 до 65 лет (в среднем 46±9 лет), что соответствует более позднему началу болезни по сравнению с пациентами с РРС. Средний возраст начала заболевания составлял 33,33±8,02 года, средняя количественная оценка по шкале EDSS – 5,0±0,24 балла.

Более чем у половины пациентов с РС (n=113, 55,7%) диагностирована депрессия, причем депрессивная симптоматика у пациентов с ремиттирующим течением (n=91, 80,5%) встречалась чаще, чем при вторично-прогрессирующем течении заболевания (n=22, 19,5%).

Диагноз депрессивного расстройства устанавливался врачом-психиатром в соответствии с общепринятыми критериями МКБ-10. Для оценки уровня депрессивной симптоматики применялась шкала А. Бека (от 14 до 18 баллов – легкое депрессивное состояние, от 19 до 29 баллов – умеренное депрессивное состояние, 30 и выше баллов – тяжелая депрессия).

В группу сравнения вошли пациенты с расстройствами депрессивного спектра (n=70, 21,5%), у которых среднее количество депрессивных эпизодов по данным анамнеза составляло 2,3±1,18 случая. Средний возраст пациентов незначительно превышал (32,81±13,57 года) возраст пациентов основной группы, средний возраст начала заболевания составлял 22,09±2,09 года, средняя продолжительность болезни – 4,6±3,86 года.

Контрольная группа представлена неврологически (отсутствие неврологических симптомов и очаговых поражений мозга по данным МРТ) и психически (отсутствие депрессивных расстройств) здоровыми добровольцами (n=52, 16%), их средний возраст (31,86±6,98 года) соответствовал среднему возрасту пациентов основной группы и группы сравнения.

На формирование отношения пациентов к болезни влияет множество факторов, приоритетное значение имеют индивидуально-психологические особенности личности, первичная или вторичная природа болезни, причины и механизмы заболевания, социально-психологические факторы в генезе расстройств [12, 13, 14, 15, 16].

По оценочным шкалам опросника Мини-мульт, измеряющим искренность испытуемых, не обнаружено статистической значимости различий в группах обследованных, но при этом выявлены статистически значимые различия по базисным шкалам опросника (табл. 1).

Таблица 1. **Распределение обследованных в зависимости от личностных особенностей по данным опросника Мини-мульт (количественная оценка в баллах)**

Шкала опросника Мини-мульт	Пол	Контрольная группа (n=52)	Основная группа		Группа сравнения (n=70)	РРС+Д (n=91)	ВПРС (n=22)
			РС (n=90)	РС+Д (n=113)			
Ипохондрия	М	48,00	51,68	51,60	56,31	48,35	64,60
		p=0,280505	p=0,776284		p=0,287815	p=0,030902*	
	Ж	48,32	52,11	56,52	55,78	54,62	64,47
		p=0,016373*	p=0,012276*		p=0,902543	p=0,001434**	
Депрессия	М	42,86	48,84	54,20	62,25	51,50	65,00
		p=0,013818*	p=0,411115		p=0,064035	p=0,069028	
	Ж	45,57	48,93	58,44	64,35	56,06	68,41
		p=0,055949	p=0,000015***		p=0,002351**	p=0,000603***	
Истерия	М	45,64	51,13	54,68	60,81	51,30	68,20
		p=0,135699	p=0,593434		p=0,139163	p=0,027169*	
	Ж	45,24	49,18	59,25	60,46	57,56	66,29
		p=0,02714*	p=0,000004***		p=0,212489	p=0,009773**	
Психопатия	М	42,71	44,65	50,32	56,00	47,85	60,20
		p=0,813406	p=0,093539		p=0,231677	p=0,115539	
	Ж	42,11	45,71	51,18	50,57	51,21	51,06
		p=0,218368	p=0,009287**		p=0,801461	p=0,898434	
Паранойяльность	М	43,07	48,97	47,84	51,19	47,50	49,20
		p=0,112974	p=0,794295+		p=0,120988	p=0,972316	
	Ж	41,92	45,13	52,83	53,48	52,35	54,82
		p=0,434144	p=0,002164**		p=0,38854	p=0,404992	
Психастения	М	49,07	46,58	54,04	65,88	51,55	64,00
		p=0,58628	p=0,050207		p=0,063171	p=0,091287	
	Ж	45,73	47,09	55,13	61,41	53,54	61,76
		p=0,842862	p=0,000637***		p=0,001129**	p=0,065129	
Шизоидность	М	47,21	49,71	52,48	57,44	50,70	59,60
		p=0,435358	p=0,416244		p=0,221764	p=0,151694	
	Ж	45,68	48,34	54,91	57,11	53,96	58,88
		p=0,23927	p=0,001271**		p=0,136378	p=0,157919	
Гипомания	М	41,14	46,74	44,44	46,13	44,40	44,60
		p=0,043139*	p=0,330004		p=0,626733	p=0,972159	
	Ж	44,38	45,21	47,40	53,02	47,17	48,35
		p=0,567462	p=0,443137		p=0,002582**	p=0,8145579	

Примечание. Контрольная группа – неврологически и психически условно здоровые добровольцы (n=52), основная группа – пациенты (n=203) с РС и депрессией (n=113), пациенты с РС и без депрессии (n=90), группа сравнения – пациенты с расстройствами депрессивного спектра (n=70), РРС+Д – пациенты с ремиттирующим РС и депрессией (n=91), ВПРС – пациенты со вторично-прогрессирующим РС (n=22).

Изучение личностных особенностей у пациентов проводили с помощью сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (СМОЛ) (сокращенный вариант MMPI) – опросника Мини-мульт, разработанного Дж. Кинканнон (Kincannon J.C., 1968), в русскоязычной адаптации (Зайцев В.П., Козюля В.Н., 1981). Методика состоит из 11 шкал, 3 из них оценочные, 8 базисные, по которым оценивают свойства личности.

По результатам исследования по шкале ипохондрии опросника Мини-мульт статистическая значимость различий установлена у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,012276*) и у мужчин с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,030902*). По мере прогрессирования и перехода заболевания во вторично-прогрессирующее течение зарегистрировано статистически значимое (p=0,000015***) повышение мнительности, пассивности, снижение адаптации к социальным условиям в виде тревожности, трудностей в концентрации внимания, потери социального контроля, нарушений сна. Причем данные состояния по статистически значимой (p=0,001434**) более высокой частотой встречались у женщин.

Высокие статистически значимые оценки по шкале депрессии опросника Мини-мульт зафиксированы у женщины основной группы с РС и депрессией (p=0,000015***) и у пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,002351**). Пациенты проявляют повышенную чувствительность к стрессовым ситуациям, склонны к безосновательному усложнению заурядной ситуации и повышенной реакции на обстоятельства; при высокой степени обязательности у них нет уверенности в себе, решительности в действиях и душевного равновесия, они легко впадают в уныние. Высокие статистически значимые показатели по шкале депрессии зафиксированы также у пациентов со вторично-прогрессирующим РС (p=0,000004***), преимущественно у женщин (p=0,000603***).

Высокие статистически значимые оценки по шкале истерии опросника Мини-мульт отмечены у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,000004***) и у пациентов со вторично-прогрессирующим течением РС (p=0,000035***). Личностные особенности пациентов с высокими показателями по шкале истерии свидетельствуют о склонности к невротическим защитным реакциям конверсионного типа (дефицит психических и физических возможностей индивидуума для реализации мотивированного поведения). Клиническая симптоматика РС становится для них средством манипуляции – как перенос личной ответственности на ближайшее окружение или других и избегание напряженных жизненных ситуаций. Основными их характеристиками являются потребность всеми доступными средствами обратить на себя внимание, вычурный яркий уход в болезнь, преувеличенные амбиции, желание производить о себе впечатление как о значительной личности, каковыми они себя представляют.

Таким образом, по данным опросника Мини-мульт можно говорить о наличии у этих пациентов с РС и депрессией шкал «невротической триады» (ипохондрия, депрессия, истерия).

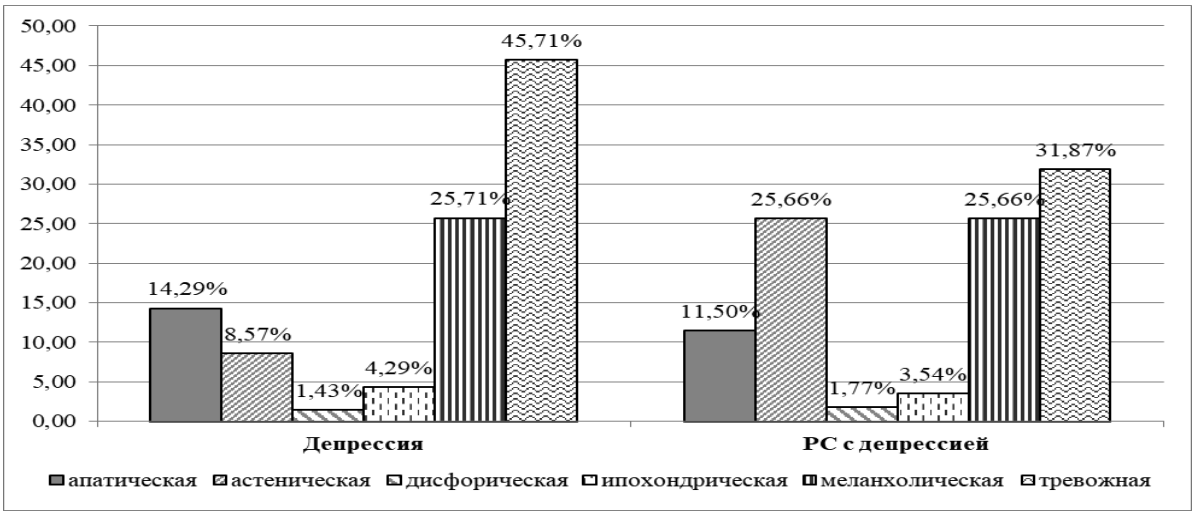
Высокие статистически значимые оценки (p=0,009287**) по шкале психопатии опросника Мини-мульт зарегистрированы только в основной группе пациентов. Их главные личностные характеристики – склонность к конфликтным ситуациям, неустойчивый фон настроения, формирование сверхценных идей, обидчивость и возбудимость; собственный неудачный опыт они часто переоценивают и недооценивают успехи, к окружающим относятся осторожно или враждебно. Высокие статистически значимые показатели выявляются также у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,002164**).

Высокие статистически значимые показатели по шкале психастении опросника Мини-мульт характерны для больных с тревожно-мнительными чертами характера, на первое место выходят проявления тревожности, нерешительности и постоянные сомнения. Данные проявления зарегистрированы у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,000637***) и у пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,001129**). По мере прогрессирования болезни данные личностные качества заостряются у пациентов со вторично-прогрессирующим РС (p=0,00187**).

Высокие статистически значимые показатели по шкале шизоидности опросника Мини-мульт установлены у женщин основной группы с РС и депрессией (p=0,001271**) и у пациентов со вторично-прогрессирующим течением РС (p=0,007259**). Больные с шизоидными чертами личности характеризуются повышенной чувствительностью к стрессовым ситуациям, невосприимчивостью к переживаниям других, эмоциональной холодностью и отсутствием эмпатии, равнодушием к происходящему, эгоцентризмом, отчужденностью в межличностных отношениях.

Обнаружены высокие статистически значимые показатели по шкале гипотимии опросника Мини-мульт у женщин с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения (p=0,002582**). Их личностными качествами являлись оптимистичное восприятие жизненных обстоятельств, дружелюбие, положительный настрой, приподнятое настроение, жизнерадостность, энергичность. Они любят перемены в жизни, однако в настроении неустойчивы, зачастую им не хватает выдержки и настойчивости.

На следующем этапе исследования выполнен сравнительный анализ выявленных личностных черт по шкалам опросника Мини-мульт в зависимости от вида депрессии. С учетом отечественной классификации депрессивных расстройств в основной группе и группе сравнения обнаружены следующие виды депрессии: тревожная, меланхолическая, астеническая, апатическая, ипохондрическая, дисфорическая. Полученные данные графически представлены на рисунке [17, 18].



Р и с у н о к. **Виды депрессии в основной группе пациентов с рассеянным склерозом и депрессией и в группе сравнения у пациентов с расстройствами депрессивного спектра**

Тревожная депрессия занимает лидирующую позицию (45,71%) в основной группе пациентов с рассеянным склерозом. Далее получено следующее распределение по видам депрессии (данные приведены в порядке уменьшения): меланхолическая (25,71%), апатическая (14,29%), астеническая (8,57%), ипохондрическая (4,29%), дисфорическая (1,43%), т.е. от преобладания тревожной депрессии к минимальной частоте встречаемости дисфорической депрессии.

У пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения наблюдались следующие виды депрессии: тревожная (31,87%), астеническая и меланхолическая (по 25,66%), апатическая (11,5%), ипохондрическая (3,54%), дисфорическая (1,77%), что в целом совпадало с данными, полученными в основной группе пациентов с рассеянным склерозом и депрессией.

В зависимости от вида депрессии при сравнении результатов по базисным шкалам опросника Мини-мульт выявлены различия по шкалам ипохондрии, истерии, психопатии, паранойяльности, психастении, шизоидности и гипомании. Полученные данные приведены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2 . **Распределение результатов психодиагностического обследования по данным опросника Мини-мульт в зависимости от вида депрессии**

Шкала опросника Мини-мульт	Вид депрессии	U-критерий, p	ROC-кривая	Доверительный интервал	Точка cut-off, балл	Чувствительность, %	Специфичность, %
Ипохондрия	Меланхолическая	0,047	0,618±0,061	0,498-0,738	52	81	43,1
Истерия	Ипохондрическая	0,012	0,863±0,118	0,632-1,00	59	100,0	65
Психопатия	Апатическая	0,001	0,852±0,070	0,714-0,990	53	91,7	69,3
Паранойяльность	Апатическая	0,022	0,694±0,087	0,523-0,864	55	75,0	65,6
Психастения	Апатической	0,006	0,734±0,084	0,569-0,900	56	75,0	69,8
Шизоидность	Апатическая	0,001	0,796±0,079	0,642-0,950	56	91,7	66,7
Гипомания	Тревожная	0,046	0,602±0,049	0,507-0,698	40	36,8	84,7

В процессе анализа нами выявлено влияние симптомов депрессии на личностные особенности больных, что совпадает с данными литературы [19, 20, 21]. Самые значимые изменения личностных черт происходят под влиянием апатической депрессии, в клинической картине заболевания доминирует дефицит побуждений с падением жизненного тонуса. Апатический аффект лишен выразительности и сопряжен с обеднением мимики, монотонностью речи, замедленностью движений, временами достигающей уровня выраженной акинезии. Депрессия манифестировала внезапным

чувством отрешенности от всех прежних желаний, безучастностью, равнодушием ко всему окружающему и собственному положению, отсутствием заинтересованности в результатах своей деятельности, снижением свойственной ранее вовлеченности в события жизни, что ассоциировано с формированием или усилением проявлений психопатии, психастении, манифестацией симптомов шизоидности и паранойяльности. Депрессия с ипохондрическими проявлениями меняет личность по ипохондрическому, истероидному, шизоидному вариантам. Меланхолическая депрессия усиливает проявления ипохондрических переживаний. Полученные собственные результаты соответствуют опубликованным данным других авторов [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Кроме того, выявлено, что пациенты основной группы с РС и без депрессии с более высокой частотой склонны к проявлениям ипохондрии и истерии по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы, в то время как у мужчин чаще регистрируются проявления, соответствующие шкалам депрессии и гипомании.

Наличие депрессивной симптоматики у женщин основной группы заостряет личностные черты по депрессивному, истероидному, психопатическому, параноидному, психастеническому, шизоидному вариантам. Прогрессирование заболевания с переходом во вторично-прогрессирующее течение чаще сопровождается депрессией, которая способствует усилению личностных черт, особенно у женщин, по ипохондрическому, депрессивному и истероидному вариантам, усиливая тем самым клиническое течение основного заболевания и снижая приверженность к терапии ПИТРС.

У пациентов с расстройствами депрессивного спектра группы сравнения зарегистрированы более высокие показатели по шкалам депрессии, психастении и гипомании, особенно у пациентов женского пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные итоговые результаты показывают глубину не только неврологического нарушения под воздействием депрессивных расстройств, но и демонстрируют патологические трансформации, которые меняют характерные особенности личности под влиянием болезни, снижают социальное функционирование, приверженность к терапии препаратами, изменяющими течение РС, и качество жизни пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках основных направлений НИР («Неврология и психическое здоровье») ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правил клинической практики в Российской Федерации». Тема утверждена на заседании кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол от 29.08.2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Майда Е. Справочник по рассеянному склерозу для больных и их близких. М.: Изд-во Интерэксперт, 1999. 272 с. Maida E. Handbook of multiple sclerosis for patients and their relatives. Moscow: Interekspert Publishing House, 1999:272 (in Russian).
2. Бочек Ю.В, Зарубина Н.В. Исследование взаимосвязи эмоциональных и личностных изменений у больных рассеянным склерозом. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие [Электронный научный журнал Рязанского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова]. 2016. Специальный выпуск. С. 85-90. Bochek YuV, Zarubina NV. Study of the relationship between emotional and personality changes in patients with multiple sclerosis. Personality in a changing world: health, adaptation, development [Electronic Scientific Journal of the Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov]. 2016. Special Issue:85-90 (in Russian).
3. Безуглая Т.И. Становление проблемы психологического здоровья. Калининградский вестник образования [Научно-методический электронный журнал]. 2020. № 2 (6). С. 74-84. Bezuglaya TI. Formation of the problem of psychological health. Kaliningrad Bulletin of Education [Scientific and Methodological Electronic Journal]. 2020;2(6):74-84. URL: https://koirojournal.ru/realises/g2020/3jul2020/kvo209/ (in Russian).
4. Белик И.А. Чувство вины в связи с особенностями развития личности: автореф. дис. … к.п.н. СПб., 2006. 30 с. Belik IA. Feeling of guilt in connection with the peculiarities of personality development: dissertation abstract Cand. Sc. (Psychology). St. Petersburg, 2006:30 (in Russian).
5. Пезешкиан Н. Психосоматика и позитивная психотерапия. М.: Изд-во Медицина, 1996. 464 с. Pezeshkian N. Psychosomatics and positive psychotherapy. Moscow: Medicine Publishing House, 1996:464 (in Russian).
6. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В., Ениколопов С.Н., Нанян С.Б., Ражба Ю.Л., Вандыш-Бубко В.В., Сидоренко В.В., Бойко

А.Н. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Т. 102, № 1. С. 20-25. Alekseeva TG, Enikolopova EV, Sadalskaya EV, Enikolopov SN, Nanyan SB, Razhba YuL, Vandysh-Bubko VV, Sidorenko VV, Boiko AN. An integrated approach to assessing the cognitive and emotional-personal spheres in patients with multiple sclerosis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2002;102(1):20-25 (in Russian).

7. Алексеенко Е.В., Сысоева О.С., Смагина И.В., Федянин С.А. Изменения психологического статуса у больных рассеянным склерозом. Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7, № 5-1. С. 11-13. Alekseyenko YeV, Sysoyeva OS, Smagina IV, Fedyanin SA. Some changes of psychologic status of patients having multiple sclerosis. Bulletin of Siberian Medicine. 2008;7(5-1):11-12 https://doi.org/10.20538/1682-0363-2008-5-1-11-12 (in Russian).
8. Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А., Никифорова И.Г., Ароев Р.А. Психологические варианты эмоциональных нарушений у больных с рассеянным склерозом. Вестник психотерапии. 2012. № 41. С. 99-108. Reznikova TN, Seliverstova NA, Nikiforova IG, Aroyev RA. Psychological variants of emotional disorders in patients with multiple sclerosis. Bulletin of Psychotherapy. 2012;41:99-108 (in Russian).
9. Зарубина Н.В., Спирин Н.Н., Быканова М.А. Влияние депрессии на отношение к болезни у пациентов с рассеянным склерозом. Доктор.Ру. 2020. № 19 (9). С. 71-76. Zarubina NV, Spirin NN, Bykanova MA. Influence of depression on the attitude towards the disease in patients with multiple sclerosis. Doctor.Ru. 2020;19(9):71-76. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-71-76 (in Russian).
10. Завалишин И. А., Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Никитин С.С. Хронические нейроинфекции. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2011. 560 с. Zavalishin IA, Spirin NN, Boiko AN, Nikitin SS. Chronic neuroinfections. Moscow: Publishing House GEOTAR-Media, 2011:560 (in Russian).
11. Николаев Е.Л., Караваева Т.А., Васильева Н.В. Медико-психологическое сопровождение больных с рассеянным склерозом: основные принципы и задачи. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018. № 1. С. 120-124. Nikolaev EL, Karavaeva TA, Vasilieva NV. Medical and psychological support of multiple sclerosis patients: basic principles and objectives. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2018;1:120-124 (in Russian).
12. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 208 с. Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. Depression in neurological practice (clinic, diagnostics, treatment). 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: Medical Information Agency, 2007:208 (in Russian).
13. Зарубина Н.В. Выявление аффективных нарушений в период установления диагноза «рассеянный склероз». Доктор.Ру. 2023. № 6. С. 35-39. Zarubina NV. Identification of affective disorders during the period of establishing the diagnosis of multiple sclerosis. Doctor.Ru. 2023;6:35-39. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-35-39 (in Russian).
14. Васильева Н.В., Николаев Е.Л. Клинико-психологические особенности нарушения социального функционирования у больных рассеянным склерозом. Практическая медицина. 2017. Т. 2, № 1 (102). С. 51-54. Vasilieva NV, Nikolaev EL. Clinical and psychological features of social functioning disorders in patients with multiple sclerosis. Practical Medicine. 2017;2,1(102):51-54 (in Russian).
15. Смирнов А.В. Исследование глубинных психологических особенностей инвалидов. Социальные технологии, исследования. 2003. № 4. С. 37-43. Smirnov AV. Research of deep psychological characteristics of disabled people. Social Technologies, Research. 2003;4:37-43 (in Russian).
16. Андреева М.Т., Караваева Т.А. Сопутствующие психические расстройства и нарушение эмоциональной регуляции у пациентов с рассеянным склерозом. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2019. № 4-2. С. 19-28. Andreeva MT, Karavaeva TA. Associated psychological disorders and impairment of emotional regulation among patients with multiple sclerosis. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2019;(4-2):19-28. https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-2-19-28 (in Russian).
17. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. М.: Изд-во Берег, 2000. 160 с. Smulevich AB. Depressions in general medical practice. Moscow: Bereg Publishing House, 2000:160 (in Russian).
18. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации / под общ. ред. Казаковцева Б.А., Голланда В.Б. М., 1998. 512 с. Mental and behavioral disorders (F00-F99). Class V of ICD-10, adapted for use in the Russian Federation / BA Kazakovtsev, VB Holland (ed.). Moscow, 1998:512 (in Russian).
19. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. Nat Rev Neurol. 2014 Sep;10(9):507-17. doi: 10.1038/nrneurol.2014.139. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25112509.
20. Stathopoulou A, Christopoulos P, Soubasi E, Gourzis P. Personality characteristics and disorders in multiple sclerosis patients: assessment and treatment. Int Rev Psychiatry. 2010;22(1):43-54. doi: 10.3109/09540261003589349. PMID: 20233113.

21. Bruce JM, Lynch SG. Personality traits in multiple sclerosis: association with mood and anxiety disorders. J Psychosom Res. 2011 May;70(5):479-85. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.12.010. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21511079.
22. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Patten SB, Sareen J, Bolton JM, Marriott JJ, Fisk JD, Singer A, Marrie RA; CIHR Team Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2016 Jan;5:12-26. doi: 10.1016/j.msard.2015.10.004. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26856938.
23. Hasselmann H, Bellmann-Strobl J, Ricken R, Oberwahrenbrock T, Rose M, Otte C, Adli M, Paul F, Brandt AU, Finke C, Gold SM. Characterizing the phenotype of multiple sclerosis-associated depression in comparison with idiopathic major depression. Mult Scler. 2016 Oct;22(11):1476-1484. doi: 10.1177/1352458515622826. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26746809.
24. Резникова Т.Н., Семиволос В.И., Селиверстова Н.А., Ильвес А.Г. Некоторые нейропсихологические особенности личности больных рассеянным склерозом. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 2009. Т. XVI, № 4. С. 94-97. Reznikova TN, Semivolos VI, Seliverstova NA, Ilves AG. Some neuropsychological personality traits in patients with multiple sclerosis. Scientific Notes of the First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 2009;XVI(4):94-97 (in Russian).
25. Селиверстова Н.А. Особенности субъективных отношений личности у больных с органической и функциональной церебральной патологией: автореф. диссертации … к.п.н. СПб., 2005. 21 с. Seliverstova NA. Features of subjective relationships of personality in patients with organic and functional cerebral pathology: dissertation abstract Cand. Sc. (Psychology). St. Petersburg, 2005:21 (in Russian).
26. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. Neurology. 2003 Dec 9;61(11):1524-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000095964.34294.b4. PMID: 14663036.
27. Taylor KL, Simpson S Jr, Jelinek GA, Neate SL, De Livera AM, Brown CR, O'Kearney E, Marck CH, Weiland TJ. Longitudinal associations of modifiable lifestyle factors with positive depression-screen over 2.5-years in an international cohort of people living with multiple sclerosis. Front Psychiatry. 2018 Oct 30;9:526. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00526. PMID: 30425659; PMCID: PMC6218592.
28. Зарубина Н.В., Спирин Н.Н. Динамика развития депрессивных нарушений у больных рассеянным склерозом. Евразийский союз ученых. 2020. № 7-5 (76). С. 31-38. Zarubina NV, Spirin NN. Dynamics of development of depressive disorders in patients with multiple sclerosis. Eurasian Union of Scientists. 2020;7-5(76):31-38 (in Russian).

Поступила в редакцию 28.06.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Зарубина Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая психиатрическим отделением для пациентов с сочетанной соматической и психической патологией ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0001-6000-8715. SPIN-код РИНЦ 1828-1858.

✉ Зарубина Наталья Владимировна, ntshzarubina@rambler.ru

UDC 616.832-004.21:616.8-008.64:159.923.31

For citation: Zarubina N.V. Influence of depressive disorders on the personality characteristics of patients with multiple sclerosis. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024; 4 (125): 119-128. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-119-128

Influence of depressive disorders on the personality characteristics of patients with multiple sclerosis

Zarubina N.V.

[1] *State Budgetary Healthcare Institution "Hospital for War Veterans No. 1 of the Moscow City Health Department" 2nd Dubrovskaya Street 13, building 6, 109044, Moscow, Russian Federation*

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

ABSTRACT

Introduction. Currently, the problem of multiple sclerosis (MS) receives increased attention, since patients with this progressive neurodegenerative autoimmune disease of the central nervous system are often young, working-age individuals. In many ways, the success of therapy, recovery or improvement of the condition depends on the patient's personality characteristics and factors that reduce adherence to drug therapy. Particular importance is attached to the study of depression in patients with multiple sclerosis. **Objective**: to study the effect of depressive disorders on the personality characteristics of patients with multiple sclerosis. **Study Material**. Participants in the research sample (n=325) were divided into groups. The main group (n=203) – patients with multiple sclerosis and depression (n=113), with multiple sclerosis and no depression (n=90), aged 15 to 60 years at the time of examination (mean age 39.7±10.91 years). Taking into account the course of the disease, patients were distributed by the types of MS course: relapsing-remitting (RRMS) (n=179, 88.2%), secondary progressive (SPMS) (n=24, 11.8%). The level of patient disability was determined: RRMS – 2.89±0.16 points, SPMS – 5.0±0.24 points. The comparison group consisted of patients with depressive spectrum disorders (n=70, 21.5%), the average number of depressive episodes in the anamnesis was 2.3±1.18 cases. The control group consisted of neurologically and mentally healthy volunteers (n=52, 16%), whose mean age was 31.86±6.98 years. **Methods**. The diagnosis of depressive disorder was established in accordance with the ICD-10 criteria by a psychiatrist. To assess the level of depressive disorders, the Beck scale was used; the study of personality traits in patients was carried out using the Mini-Mult questionnaire. Mathematical data processing was carried out using the Microsoft Excel, Statistica 10.0 software packages. The normality of distribution of quantitative data was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Comparison of two groups by a quantitative indicator, the distribution of which differed from normal, was performed using the Mann-Whitney U-test. **Results**. According to the results of the study using the Mini-Mult questionnaire, statistically significant differences were revealed in the scales: 1) hypochondria – in women of the main group with MS and depression (p=0.012276*), in men with depressive spectrum disorders of the comparison group (p=0.030902*), 2) depression – in women of the main group with MS and depression (p=0.000015***), in patients with depressive spectrum disorders of the comparison group (p=0.002351**), 3) hysteria – in women of the main group with MS and depression (p=0.000004***), in patients with secondary progressive course of MS (p=0.000035***), 4) psychopathy – in patients of the main group (p=0.009287**) and in women of the main group with MS and depression (p=0.002164**), 5) psychasthenia – in women of the main group with MS and depression (p=0.000637***), in patients with depressive spectrum disorders of the comparison group (p=0.001129**), in patients with secondary progressive MS (p=0.00187**), 6) schizoid personality – in women of the main group with MS and depression (p=0.001271**), in patients with secondary progressive MS (p=0.007259**), 7) hypomania – in men of the control group (p=0.043139*) and in patients with depressive spectrum disorders of the comparison group (p=0.002582**). Anxious depression is more common in the main group of patients with multiple sclerosis (45.71%) and in patients with depressive spectrum disorders in the comparison group (31.87%). Disease progression with transition to a secondary progressive course is was often accompanied by depression, which contributes to the aggravation of personality traits, especially in women with high scores on the across the scales "neurotic triad": hypochondria, depression and hysteria. Significant changes in personality traits occurred under the influence of apathetic depression in patients with high values on the psychopathy and psychasthenia scales, schizoid and paranoid personality traits appeared. Depression with hypochondriacal manifestations is associated with an increase in values on the hypochondria, hysteria, schizoid scales. Melancholic depression intensified the manifestations of hypochondriacal experiences. **Conclusion**. Depressive symptoms complicate the course of MS, lead to personality disturbances, reduce adherence to therapy with drugs that modify the course of MS, and the rehabilitation potential.

Keywords: multiple sclerosis, depressive disorders, personality disturbances.

Received June 28 2024 Accepted December 02, 2024

Zarubina Natalya V., Cand. Sc. (Medicine), head of the psychiatric unit for patients with combined physical and mental pathology, State Budgetary Healthcare Institution "Hospital for War Veterans No. 1 of the Moscow City Health Department", Moscow, Russian Federation, assistant at the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6000-8715. SPIN-code RSCI 1828-1858.

✉ Zarubina Natalya V., ntshzarubina@rambler.ru

Авторский указатель СВПН за 2024 г.*

Агарков А.А. 2/24
Аксенов М.М. 1/18, 3/19
Александрова Д.О. 2/86
Арбатский М.С. 1/37
Балакирева Е.Е. 2/92, 4/17, 4/47
Белокрылова М.Ф. 3/19
Биктимиров Д.Р. 1/18
Блинова Т.Е. 2/92, 4/17, 4/47
Бодагова Е.А. 1/5
Бозов К.Д. 1/37
Бойко А.С. 2/5
Бойко Е.О. 3/64
Бокша И.С. 2/13
Бохан Н.А. 1/88, 2/5, 3/19
Бронская К.В. 1/62
Бронский В.И. 1/62
Буданова А.А. 3/64
Бурбаева Г.Ш. 2/13
Васильева О.А. 4/66
Васильева С.Н. 1/18, 2/5, 2/41, 4/97
Вейко Н.Н. 4/17
Величко А.Я. 1/37
Ветлугина Т.П. 3/5, 3/19
Воробьева Е.А. 2/13
Воробьева С.А. 3/5
Вострых Д.В. 3/97
Вялова Н.М. 3/28
Гаврилюк Е.Н. 1/62
Гарганеева Н.П. 3/19
Гармаева А.Т. 3/36
Говорин Н.В. 1/5, 1/51
Голенков А.В. 2/86
Голубев С.А. 2/65
Голубева Н.И. 4/47
Голыгина С.Е. 4/5
Горбацевич Ю.Н. 2/24
Громов В.А. 2/75
Гуткевич Е.В. 1/18
Джауари С.С. 1/37
Диденко А.В. 1/80
Диденко Е.В. 2/41, 4/97
Дик К.П. 3/53
Довлатова А.Т. 3/53
Драганик И.А. 3/88
Драч М.Д. 1/37
Епимахова Е.В. 3/5
Ершова Е.С. 4/17
Жукова Е.М. 4/111
Зайцев А.А. 4/66
Зайцева О.Г. 3/64
Зарубина Н.В. 2/32, 4/119
Золотова И.А. 3/71
Зорохович И.И. 3/97
Зотов П.Б. 2/86
Иванов М.В. 2/92, 4/17
Иванова С.А. 1/27, 2/5, 3/28
Игнатьева О.И. 4/104
Илларионова М.Е. 1/37
Исаенко Ю.В. 3/45
Казенных Т.В. 1/18, 4/66
Кандрина Н.В. 4/27
Карагяур М.Н. 1/37
Кибитов А.О. 4/56
Кирина Ю.Ю. 3/97
Кисель Н.И. 4/66
Климович П.С. 1/37
Коваль-Зайцев А.А. 2/92, 4/17
Коровина С.А. 3/79
Костюк С.В. 4/17
Костюк С.Э. 4/17
Коцюбинский А.П. 3/45, 3/88
Краснов В.Н. 3/12
Крюков В.В. 3/12
Кулешова Е.О. 4/27
Куликов А.В. 2/92
Куприянова И.Е. 1/88, 4/66
Лебедева Е.В. 2/41
Левит А.Л. 3/53
Левчук Л.А. 1/18, 2/5
Леурда Е.В. 2/49, 4/36
Лопатин А.А. 3/97
Мазур М.Н. 2/24
Макусь Ю.В. 1/37
Макушкина О.А. 2/49, 4/36, 4/82
Мальцева Ю.Л. 2/24
Мамонова А.Д. 3/53
Мандель А.И. 3/5, 4/66
Мартыненко Л.И. 3/5
Мартынов А.В. 4/17
Мельник А.А. 3/53
Михайлов В.А. 3/79, 3/88
Мороз И.Н. 2/75
Мунин А.О. 2/65
Нейфельд Е.А. 1/37
Никитин П.И. 3/97
Никитина В.Б. 3/19
Никитина С.Г. 2/92, 4/17, 4/47
Новикова А.С. 3/36
Новожеева Т.П. 4/66
Озорнин А.С. 1/51, 3/36
Парфененко М.А. 1/37
Перчаткина О.Э. 1/18, 3/19, 4/66
Петкун Д.А. 2/24
Пискарёв М.В. 2/13
Платонова А.А. 3/36
Плотников А.В. 4/27
Погорелова Т.В. 2/24
Пожидаев И.В. 1/27
Пономарев И.А. 3/53
Попов В.С. 1/37
Примак А.Л. 1/37
Прокопьева В.Д. 3/5
Протасов А.Р. 3/45
Прохоров А.С. 4/5
Прохорова Т.А. 2/13
Рощина О.В. 1/18, 2/5
Рубина К.А. 1/37
Рудницкий В.А. 3/19
Рязанцева У.В. 2/5
Савушкина О.К. 2/13
Самоходская Л.М. 1/37
Сахаров А.В. 1/51, 3/36, 4/5
Свидерек Е.С. 1/80
Селиванов Г.Ю. 4/66
Семина Е.В. 1/37
Серов О.А. 4/111
Сивакова Н.А. 3/88
Сиденкова А.П. 3/53
Симуткин Г.Г. 2/5, 2/41, 3/28, 4/97
Скутин А.В. 2/75
Смирнова И.Н. 4/66
Смирнова Н.С. 2/41, 4/97
Созонов А.С. 1/80
Сотская Е.А. 1/37
Степанова А.А. 3/45
Строганов А.Е. 4/27
Султанов О.В. 2/86
Суровцева А.К. 2/41, 4/97
Счастный Е.Д. 2/41, 4/66
Терешкина Е.Б. 2/13
Тигунцев В.В. 2/24
Ткачук В.А. 1/37
Токарева Н.Г. 4/104
Толканец С.В. 1/62
Турсунова Н.В. 4/111
Узбеков М.Г. 3/12
Украинцев И.И. 4/66
Фролова А.В. 2/49, 4/36
Цыганков Б.Д. 1/37
Чойнзонова Е.Е. 1/80
Чудакова Ю.М. 4/17
Шайхетдинов Р.Г. 2/75
Шалина Н.С. 2/92, 4/17, 4/47
Шапошникова Ю.В. 1/72
Шарабидзе Н.Г. 4/36
Шелег Д.А. 1/37
Шереметьева И.И. 4/27
Шихов С.Н. 3/12
Шова Н.И. 3/79
Шпорт С.В. 4/82
Шумская Д.С. 4/56
Шушпанова О.В. 2/92, 4/17, 4/47
Шушпанова Т.В. 4/66
Якунина О.Н. 3/79

* *После фамилии и инициалов авторов через знак (/) приведены: номер журнала, в котором опубликована статья указанного автора, и номер первой страницы статьи.*

Author Index of SHPAP for 2024*

Agarkov A.A. 2/24
Aksenov M.M. 1/18, 3/19
Aleksandrova D.O. 2/86
Arbatsky M.S. 1/37
Balakireva E.E. 2/92, 4/17, 4/47
Belokrylova M.F. 3/19
Biktimirov D.R. 1/18
Blinova T.E. 2/92, 4/17, 4/47
Bodagova E.A. 1/5
Boiko A.S. 2/5
Boiko E.O. 3/64
Bokhan N.A. 1/88, 2/5, 3/19
Boksha I.S. 2/13
Bozov K.D. 1/37
Bronskaya K.V. 1/62
Bronsky V.I. 1/62
Budanova A.A. 3/64
Burbaeva G.Sh. 2/13
Choinzonova E.E. 1/80
Chudakova Yu.M. 4/17
Dick K.P. 3/53
Didenko A.V. 1/80
Didenko E.V. 2/41, 4/97
Dovlatova A.T. 3/53
Drach M.D. 1/37
Draganik I.A. 3/88
Dzhauari S.S. 1/37
Epimakhova E.V. 3/5
Ershova E.S. 4/17
Frolova A.V. 2/49, 4/36
Garganeeva N.P. 3/19
Garmaeva A.T. 3/36
Gavrilyuk E.N. 1/62
Golenkov A.V. 2/86
Golubev S.A. 2/65
Golubeva N.I. 4/47
Golygina S.E. 4/5
Gorbatsevich Yu.N. 2/24
Govorin N.V. 1/5, 1/51
Gromov V.A. 2/75
Gutkevich E.V. 1/18
Ignatieva O.I. 4/104
Illarionova M.E. 1/37
Isaenko Yu.V. 3/45
Ivanov M.V. 2/92, 4/17
Ivanova S.A. 1/27, 2/5, 3/28
Kandrina N.V. 4/27
Karagyaur M.N. 1/37
Kazennykh T.V. 1/18, 4/66
Kibitov A.O. 4/56
Kirina Yu.Yu. 3/97
Kisel N.I. 4/66
Klimovich P.S. 1/37
Korovina S.A. 3/79
Kostyuk S.E. 4/17
Kostyuk S.V. 4/17
Kotsyubinsky A.P. 3/45, 3/88
Koval-Zaitsev A.A. 2/92, 4/17
Krasnov V.N. 3/12
Kryukov V.V. 3/12
Kuleshova E.O. 4/27
Kulikov A.V. 2/92
Kupriyanova I.E. 4/66, 1/88
Lebedeva E.V. 2/41
Leurda E.V. 2/49, 4/36
Levchuk L.A. 1/18, 2/5
Levit A.L. 3/53
Lopatin A.A. 3/97
Makus Yu.V. 1/37
Makushkina O.A. 2/49, 4/36, 4/82
Maltseva Yu.L. 2/24
Mamonova A.D. 3/53
Mandel A.I. 3/5, 4/66
Martynenko L.I. 3/5
Martynov A.V. 4/17
Mazur M.N. 2/24
Melnik A.A. 3/53
Mikhailov V.A. 3/79, 3/88
Moroz I.N. 2/75
Munin A.O. 2/65
Neufeld E.A. 1/37
Nikitin P.I. 3/97
Nikitina S.G. 2/92, 4/17, 4/47
Nikitina V.B. 3/19
Novikova A.S. 3/36
Novozheeva T.P. 4/66
Ozornin A.S. 1/51, 3/36
Parfenenko M.A. 1/37
Perchatkina O.E. 1/18, 3/19, 4/66
Petkun D.A. 2/24
Piskarev M.V. 2/13
Platonova A.A. 3/36
Plotnikov A.V. 4/27
Pogorelova T.V. 2/24
Ponomarev I.A. 3/53
Popov V.S. 1/37
Pozhidaev I.V. 1/27
Primak A.L. 1/37
Prokhorov A.S. 4/5
Prokhorova T.A. 2/13
Prokopieva V.D. 3/5
Protasov A.R. 3/45
Roshchina O.V. 1/18, 2/5
Rubina K.A. 1/37
Rudnitsky V.A. 3/19
Ryazantseva U.V. 2/5
Sakharov A.V. 1/51, 3/36, 4/5
Samokhodskaya L.M. 1/37
Savushkina O.K. 2/13
Schastnyy E.D. 2/41, 4/66
Selivanov G.Yu. 4/66
Semina E.V. 1/37
Serov O.A. 4/111
Shaikhetdinov R.G. 2/75
Shalina N.S. 2/92, 4/17, 4/47
Shaposhnikova Yu.V. 1/72
Sharabidze N.G. 4/36
Sheleg D.A. 1/37
Sheremetyeva I.I. 4/27
Shikhov S.N. 3/12
Shova N.I. 3/79
Shport S.V. 4/82
Shumskaya D.S. 4/56
Shushpanova O.V. 2/92, 4/17, 4/47
Shushpanova T.V. 4/66
Sidenkova A.P. 3/53
Simutkin G.G. 2/41, 2/5, 3/28, 4/97
Sivakova N.A. 3/88
Skutin A.V. 2/75
Smirnova I.N. 4/66
Smirnova N.S. 2/41, 4/97
Sotskaya E.A. 1/37
Sozonov A.S. 1/80
Stepanova A.A. 3/45
Stroganov A.E. 4/27
Sultanov O.V. 2/86
Surovtseva A.K. 2/41, 4/97
Sviderek E.S. 1/80
Tereshkina E.B. 2/13
Tiguntsev V.V. 2/24
Tkachuk V.A. 1/37
Tokareva N.G. 4/104
Tolkanets S.V. 1/62
Tsygankov B.D. 1/37
Tursunova N.V. 4/111
Ukraintsev I.I. 4/66
Uzbekov M.G. 3/12
Vasilieva O.A. 4/66
Vasilieva S.N. 1/18, 2/5, 2/41, 4/97
Veiko N.N. 4/17
Velichko A.Ya. 1/37
Vetlugina T.P. 3/5, 3/19
Vorobieva S.A. 3/5
Vorobyova E.A. 2/13
Vostrykh D.V. 3/97
Vyalova N.M. 3/28
Yakunina O.N. 3/79
Zaitsev A.A. 4/66
Zaitseva O.G. 3/64
Zarubina N.V. 2/32, 4/119
Zhukova E.M. 4/111
Zolotova I.A. 3/71
Zorokhovich I.I. 3/97
Zotov P.B. 2/86

* *After surname and initials of authors by means of sign (/) number of issue where the article of the author is published and number of the first page of the article are given.*