СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Current Therapy of Mental Disorders

ISSN 2306-4137

Sovremennaâ terapiâ psihičeskih rasstrojstv/Sovrem. ter. psih. rasstrojstv

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3/2025

Главный редактор ***Мосолов С.Н.***,
заслуженный деятель науки РФ, профессор
Ответственный секретарь редакции ***Костюкова Е.Г.***

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / **EDITORIAL BOARD**

Аведисова А.С. (Москва)	**Avedisova A.S.** (Moscow)
Александровский Ю.А. (Москва)	**Alexandrovsky Y.A.** (Moscow)
Алтынбеков С.А. (Казахстан)	**Altynbekov S.A.** (Kazakhstan)
Ангст Ж. (Швейцария)	**Angst J.** (Switzerland)
Барденштейн Л.М. (Москва)	**Bardenstein L.M.** (Moscow)
Биттер И. (Венгрия)	**Bitter I.** (Hungary)
Гаранян Н.Г. (Москва)	**Garanyan N.G.** (Moscow)
Горобец Л.Н. (Москва)	**Gorobets L.N.** (Moscow)
Грюнзе Х. (Германия)	**Grunze H.** (Germany)
Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)	**Zvartau E.E.** (St. Petersburg)
Иванов М.В. (Санкт-Петербург)	**Ivanov M.V.** (St. Petersburg)
Казаковцев Б.А. (Москва)	**Kazakovtsev B.A.** (Moscow)
Кибитов А.О. (Москва)	**Kibitov A.O.** (Moscow)
Кирилочев О.О. (Астрахань)	**Kirilochev O.O.** (Astrakhan)
Краснов В.Н. (Москва)	**Krasnov V.N.** (Moscow)
Крок М.-А. (Франция)	**Crocq M.-A.** (France)
Крупицкий Е.М. (Санкт Петербург)	**Krupitsky E.M.** (St. Petersburg)
Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)	**Mazo G.E.** (St. Petersburg)
Малин Д.И. (Москва)	**Malin D.I.** (Moscow)
Незнанов Н.Г. (Санкт-Петербург)	**Neznanov N.G.** (St. Petersburg)
Петрова Н.Н. (Санкт-Петербург)	**Petrova N.N.** (St. Petersburg)
Поюровский М. (Израиль)	**Poyurovsky M.** (Israel)
Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)	**Retyunsky K.Y.** (Ekaterinburg)
Скрябин В.Ю. (Москва)	**Skryabin V.Yu.** (Moscow)
Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)	**Soldatkin V.A.** (Rostov-Don)
Усов Г.М. (Омск)	**Usov G.M.** (Omsk)
Холмогорова А.Б. (Москва)	**Kholmogorova A.B.** (Moscow)
Цукарзи Э.Э. (Москва)	**Tsukarzi E.E.** (Moscow)
Шамрей В.К. (Санкт-Петербург)	**Shamrey V.K.** (St. Petesrburg)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

Адрес для корреспонденции:
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3
Московский НИИ психиатрии
проф. Мосолову С.Н.
Сайт: www.psypharma.ru

Журнал входит во 2-й квартиль рекомендованного ВАК РФ перечня изданий для публикации материалов диссертаций, индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования, http://www.elibrary.ru), Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ), https://doaj.org и представлен на сайте Российского общества психиатров (http://www.psychiatr.ru)

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-ND (CC Attribution-NonCommercial-No Derivatives 4.0 International) «С указанием авторства-Некоммерческая-Без производных версий 4.0 Международная».

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься информация о лекарственных средствах, предоставленная фармацевтическими компаниями.

Издатель: Индивидуальный предприниматель Костюкова Елена Григорьевна

Дизайн/верстка ***Королева С.И.***
Корректор: ***Серебрякова С.А.***
Тираж 5000 экз. Заказ № 928
Отпечатано в ООО «Типография А1»
117105 Москва, Варшавское шоссе 28А, 4 этаж, офис № 414

СОДЕРЖАНИЕ/CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

Динамика когнитивных функций у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера в процессе нейрометаболической терапии цитиколином
Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. **3**

Comparative Dynamics of Cognitive Functions in Blood Relatives of Patients with Alzheimer's Disease During Neurometabolic Therapy
Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. **3**

Обсессивно-компульсивная симптоматика у наркопотребителей: результаты кросс-секционного онлайн-исследования
Федотов И.А., Шустов Д.И., Марков А.В., Егоричева А.В. **15**

Obsessive-Compulsive Symptoms in Drug Users: Results of a Cross-Sectional Online Survey
Fedotov I.A., Shustov D.I., Markov A.V., Egoricheva A.V. **15**

Метаболические последствия антипсихотической терапии: мнение психиатров
Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А., Казенных Т.В., Грачева Т.Ю., Сорокина В.А., Корнетов А.Н. **23**

Metabolic Consequences of Antipsychotic Therapy: Psychiatrists' Opinion
Kornetova E.G., Galkin S.A., Mednova I.A., Kazennykh T.V., Gracheva T.Yu., Sorokina V.A., Kornetov A.N. **23**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Гематологические коэффициенты воспаления в диагностике и оценке клинических характеристик у пациентов с депрессивными эпизодами: систематический обзор
Попов М.Ю., Яковлева Я.В., Янушко М.Г., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Шаманина М.В., Макаревич О.В., Горбунова А.П., Прусова Т.И., Лепик О.В., Хобейш М.А., Жиляева Т.В., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. **29**

Inflammatory Hematological Ratios in the Diagnosis and Assessment of Clinical Characteristics in Patients with Depressive Episodes: a Systematic Review
Popov M.Yu., Yakovleva Y.V., Yanushko M.G., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Shamanina M.V., Makarevich O.V., Gorbunova A.P., Prusova T.I., Lepik O.V., Khobeysh M.A., Zhilyaeva T.V., Lutova N.B., Mazo G.E. **29**

Перспективы применения биоимпедансометрии в мониторинге метаболических нарушений у больных шизофренией
Моритц А.А., Рерих Д.С., Иванов М.В. **44**

The Potential of Bioimpedance Measurements for Monitoring Metabolic Disorders in Patients with Schizophrenia
Moritz A.A., Roerich D.S., Ivanov M.V. **44**

Применение комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении (обзор литературных данных)
Абриталин Е.Ю., Борисов Д.А. **54**

Use of Clozapine and Cariprazine Combination in the Treatment of Patients with Schizophrenia (Literature Review)
Abritalin E.Yu., Borisov D.A. **54**

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ / FOR THE PRACTICING PHYSICIAN

Ведение пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством: фокус на новые данные
Петелин Д.С., Аведисова А.С., Зайцев О.С., Иващенко Д.В., Ковпак Д.В., Мартынихин И.А., Медведев В.Э., Потанин С.С., Самушия М.А., Усов Г.М., Мосолов С.Н. **63**

Clinical Management of Obsessive-Compulsive Disorder: Focusing on New Data
Petelin D.S., Avedisova A.S., Zaitsev O.S., Ivaschenko D.V., Kovpak D.V., Martynikhin I.A., Medvedev V.E.,, Potanin S.S., Samushiya M.A., Usov G.M., Mosolov S.N. **63**

ДИСКУССИЯ / DISCUSSION

Кветиапин при инсомнии: клиническая дилемма применения вне зарегистрированных показаний
Скрябин В.Ю., Соколова С.И., Петровский В.П., Макарцева П.С., Масякин А.В. **72**

Quetiapine for Insomnia: A Clinical Dilemma of Off-Label Use
Skryabin V.Yu., Sokolova S.I., Petrovskiy V.P., Makartseva P.S., Masyakin A.V. **72**

Биполярная и рекуррентная депрессии: почему сходное лечится по-разному?
Менделевич В.Д., Усов Г.М. **77**

Bipolar and Recurrent Depression: Why are the Same Treated Differently?
Mendelevich V.D., Usov G.M. **77**

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 3–14.
DOI: 10.48612/psyph/h734-fxhm-8pum

Динамика когнитивных функций у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера в процессе нейрометаболической терапии цитиколином

Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы субъективного когнитивного снижения (СКС) обусловлена тем, что появление субъективных жалоб на когнитивное снижение нередко является ранним предиктором развития более выраженных нарушений. Субъективное когнитивное снижение (СКС) рассматривается как возможный продромальный этап болезни Альцгеймера (БА) и других деменций. До четверти лиц с СКС в последующие годы переходят в состояние умеренного когнитивного расстройства, а до 10–15 % — в деменцию.

Цель — сравнительная оценка динамики когнитивного функционирования в группах родственников 1-й степени родства больных БА с СКС, получавших курсовую терапию цитиколином, и не лечившихся в течение 4 лет и 9 месяцев.

Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное долговременное исследование динамики когнитивного функционирования в терапевтической (курсовая терапия цитиколином) и контрольной группах. В когорту включено 106 человек с СКС, являющихся родственниками 1-й степени родства пациентов с БА, из них 40 (37,7 %) получали долговременную терапию цитиколином (терапевтическая группа) и 66 (62,3 %) в течение периода наблюдения не лечились (контрольная группа). Методика терапии: 4 курса пероральной терапии цитиколином (по 1000 мг 1 раз в сутки утром в течение 3 месяцев каждые 1,5 года). Для оценки динамики когнитивного функционирования использовались следующие шкалы и тесты: субшкала общего клинического впечатления (CGI-I), краткий тест оценки когнитивных функций (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест произвольного запоминания десяти слов, Бостонский тест называния (BNT), субтест 6 теста Векслера (WMS-R, subtest 6), тест запоминания пяти геометрических фигур, тест Бентона (BVRT), субтест «звуковые» и «категориальные» ассоциации (DRS) и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test). Для нейропсихологического обследования применялась «Экспресс-методика» оценки мнестико-интеллектуальных функций. Когнитивный статус пациентов оценивался во время их визитов в отделение гериатрической психиатрии ФГБНУ «НЦПЗ». Всего выполнено 8 визитов: до начала и после завершения каждого курса терапии. Исходные показатели сравнивали с показателями после окончания 1, 2, 3 и 4-го курсов. В контрольной группе оценка проводилась спустя 3, 21, 39, и 57 месяцев наблюдения.

Результаты. По субшкале CGI-I в терапевтической группе к окончанию 4-го курса в 47,5 % случаев наблюдалось выраженное улучшение, свидетельствующее об обратном развитии СКС до возрастной нормы. В контрольной группе к 57-му месяцу наблюдения в 15,2 % случаев отмечено ухудшение, соответствующее конверсии СКС в синдром мягкого когнитивного снижения (МКС). По когнитивным шкалам и тестам в терапевтической группе среднегрупповые оценки значимо улучшались после каждого курса терапии, тогда как в контрольной группе уже к 21-му месяцу наблюдения оценки значимо снизились по показателям всех шкал и тестов.

Заключение. Повторные курсы прокогнитивной пероральной терапии цитиколином (по 1000 мг в течение 3 месяцев), проводившиеся с периодичностью 1,5 года, позволяют предупредить нарастание когнитивного дефицита у лиц с СКС, являющихся родственниками 1-й степени родства пациентов с БА. Метод курсовой нейрометаболической терапии с применением цитиколина может быть предложен для включения в программу профилактики деменции в группе лиц с высоким риском развития БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, субъективное когнитивное снижение, профилактика, цитиколин

КОНТАКТЫ: Селезнева Наталья Дмитриевна, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280
Рощина Ирина Федоровна, ifroshchina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2905-6791
Гаврилова Светлана Ивановна, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Динамика когнитивных функций у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера в процессе нейрометаболической терапии цитиколином // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 3–14. — DOI: 10.48612/psyph/h734-fxhm-8pum

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative Dynamics of Cognitive Functions in Blood Relatives of Patients with Alzheimer's Disease During Neurometabolic Therapy

N.D. Selezneva, I.F. Roshchina, S.I. Gavrilova

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

SUMMARY

The relevance of the problem of subjective cognitive decline (SCD) is due to the fact that the appearance of subjective complaints of cognitive decline is often an early predictor of the development of more pronounced disorders. SCD is considered a possible prodromal stage of Alzheimer's disease (AD) and other dementias. Up to a quarter of people with SCD in subsequent years progress to a state of moderate cognitive impairment, and up to 10–15 % — to dementia.

The aim is a comparative assessment of the dynamics of cognitive functioning in groups of first-degree relatives of patients with AD with SCD who received a course of citicoline therapy and those who were not treated for 4 years and 9 months.

Materials and methods. An open comparative long-term study of the dynamics of cognitive functioning in the therapeutic (course therapy with citicoline) and control groups was conducted. The cohort included 106 people with SCD, who were first-degree relatives of patients with AD, of whom 40 (37.7 %) received long-term citicoline therapy (therapeutic group) and 66 (62.3 %) were not treated during the observation period (control group). Therapy method: 4 courses of oral citicoline therapy (1000 mg once a day in the morning for 3 months every 1.5 years). The following scales and tests were used to assess the dynamics of cognitive functioning: the Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) subscale, Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 10-word memory test, Boston Naming Test (BNT), Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R, subtest 6), memory test for five geometric figures, Benton Visual Retention Test (BVRT), verbal fluency subtests («phonetic» and «categorical») from the Mattis Dementia Rating Scale (DRS), and the H. Munsterberg Test. Neuropsychological assessments employed an «Express method» for evaluating memory-intellectual functions. The cognitive status of patients was assessed during their visits to the geriatric psychiatry department of the Mental Health Research Center. A total of 8 visits were conducted: before and after each course of therapy. Initial indicators were compared with indicators after the end of 1, 2, 3, and 4 courses. In the control group, the assessment was carried out after 3, 21, 39, and 57 months of observation.

Results. According to the CGI-I subscale, by the end of the 4th course, a significant improvement was observed in 47.5 % of cases in the therapeutic group, indicating the reverse development of the SCD to the age norm. In the control group, at 57 months of observation, a deterioration was noted in 15.2 % of cases, corresponding to the conversion of the SCD to the syndrome of mild cognitive decline (MCI). According to the cognitive scales and tests in the therapeutic group, the average group scores significantly improved after each course of therapy, while in the control group, by 21 months of observation, the indicators of all scales and tests significantly decreased.

Conclusion. Repeated courses of oral procognitive therapy with citicoline (1000 mg daily for 3 months), administered at intervals of 1.5 years, effectively prevent cognitive deterioration among first-degree relatives of AD patients with SCD. The periodic neurometabolic therapy method using citicoline is recommended for inclusion in dementia prevention programs targeting high-risk individuals.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, first-degree relatives of Alzheimer's patients, subjective cognitive decline, prevention, citicoline

CONTACTS: Selezneva Natalia Dmitrievna, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280
Roshchina Irina Fedorovna, ifroshchina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2905-6791
Gavrilova Svetlana Ivanovna, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

CITATION: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Comparative Dynamics of cognitive functions in blood relatives of patients with Alzheimer's disease during neurometabolic therapy // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 2–13. — DOI: 10.48612/psyph/h734-fxhm-8pum [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время разработка методов превентивной терапии деменции приобретает все большую актуальность, обусловленную отсутствием эффективных методов лечения болезни Альцгеймера (БА). В связи с этим существенно вырос интерес к проблеме раннего выявления нейродегенеративного процесса в рамках додементной (симптоматической) стадии или еще более ранней — пресимптоматической стадии развития БА. Клиническим проявлением последней предположительно может быть появление так называемого субъективного когнитивного снижения (СКС), обусловленность которого БА на нейробиологическом уровне можно подтвердить присутствием в ликворе биомаркеров БА, отражающих наличие двух главных патологических процессов — аномального амилоидогенеза и фосфорилирования t-белка [1].

Субъективное когнитивное снижение имеет также иные терминологические обозначения: субъективное когнитивное нарушение (Subjective Cognitive Impairment, SCI) [2], субъективные когнитивные жалобы (Subjective Cognitive Complaints, SCC) [3], субъективные нарушения памяти (Subjective Memory Impairment, SMI) [4], субъективные жалобы на память (Subjective Memory Complaints, SMC) [5].

Субъективное когнитивное снижение характеризуется субъективным снижением памяти и/или других когнитивных способностей по сравнению с предыдущим нормальным статусом, несмотря на соответствующие норме результаты выполнения рутинных когнитивных тестов (краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), опросник оценки когнитивных функций Mini-Cog, тест рисования часов). Субъективное когнитивное снижение часто является начальным (додементным) проявлением БА [6]. Субъективные жалобы на когнитивное снижение включают: затруднения немедленного и отсроченного воспроизведения вербальных стимулов, снижение скорости психомоторной обработки информации, легкие нарушения исполнительных функций, внимания, языковых средств выражения и зрительно-пространственного функционирования, а также способности к принятию решений. Учитываются субъективные когнитивные жалобы, длящиеся не менее 6 месяцев [7]. Субъективное когнитивное снижение можно рассматривать как состояние, предшествующее синдрому мягкого когнитивного снижения (МКС, рубрика F06.7 — легкое когнитивное расстройство по МКБ-10, в английской транскрипции — Mild cognitive impairment) [8].

В международных статистических классификациях болезней (МКБ-10, МКБ-11) и DSM-5 СКС как диагностическая категория отсутствует.

Субъективное когнитивное снижение у пожилых рассматривается как фактор риска последующего развития МКС и БА, поэтому ведутся поиски превентивных вмешательств на этой доклинической стадии. Риск конверсии СКС в деменцию при БА увеличивается при наличии повышенного уровня в спинномозговой жидкости биомаркера β-амилоида [9, 10].

В последние десятилетия в гериатрической психиатрии одной из наиболее актуальных проблем является поиск препаратов, действие которых направлено на профилактику развития деменции. Существующие медикаменты для лечения БА (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, препараты, модулирующие глутаматергические нарушения) применяются на этапе деменции. Они служат средствами заместительной терапии, восполняющими нейротрансмиттерный дефицит, и способны только на весьма ограниченный период времени замедлить прогрессирование когнитивного дефицита.

Одним из препаратов, обладающих прокогнитивным эффектом, является цитиколин. Цитиколин — это мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. ЦДФ-холин служит необходимым промежуточным веществом в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран. Он стимулирует биосинтез фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран нейронов, восстанавливая тем самым их целостность при повреждении [11, 12].

В ряде экспериментальных работ было показано, что цитиколин ингибирует фермент фосфолипазу А2, играющую важную роль в реакциях деградации фосфатидилхолина. С учетом этих свойств цитиколин считается неспецифическим ингибитором фосфолипазы А2 на внутриклеточном уровне [13]. Цитиколин нормализует энергетические процессы в митохондриях, восстанавливая функционирование мембранной натрий-калиевой и митохондриальной аденозинтрифосфатазы [14]. Помимо этого препарат вовлечен в процессы синтеза ацетилхолина, дефицит которого имеет большое значение в развитии расстройств нейромедиаторного баланса, например, при когнитивных расстройствах [15]. Цитиколин модулирует нейротрансмиссию ряда катехоламинов. В частности, в экспериментах показано, что он приводит к возрастанию уровня норадреналина в коре и гипоталамусе, дофамина в полосатом теле [16], а также содержания серотонина в церебральной коре, стриатуме и гипоталамусе [17].

Кроме этого, цитиколин вовлечен в процессы модуляции глутаматергической нейротрансмиссии: с одной стороны, увеличивая обратный захват глутамата, снижая его синаптическую концентрацию при острой ишемии, препятствуя развитию эксайтотоксичности, с другой стороны, в фазе восстановления, наоборот, увеличивая его концентрацию, тем самым способствуя улучшению когнитивных функций [18, 19]. Также установлено, что цитиколин обладает нейрорегенераторным потенциалом, активизируя нейроглию и усиление нейропластичности [20].

Плейотропные свойства цитиколина определяют его применение для улучшения когнитивных функций при различной тяжести когнитивных нарушений: от СКС и МКС до БА [21].

При БА плацебо-контролируемых исследований цитиколина проведено мало, однако накоплены данные об эффективности дополнительного назначения препарата (к стандартному лечению ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином) для усиления нейропротекции и прокогнитивного эффекта за счет повышения уровня ацетилхолина в синапсах [22].

Данные литературы свидетельствуют о том, что цитиколин улучшает когнитивные функции у пациентов с МКС [23, 24]. Эти данные были подтверждены в отечественных открытых исследованиях С.И. Гавриловой и соавт. (2007) и И.А. Журавина и соавт. (2015) [25, 26]. Таким образом, цитиколин можно рассматривать как потенциальное средство для предотвращения прогрессирования СКС в синдром МКС, а возможно, в дальнейшем в деменцию, обусловленную БА.

Доказательных данных по лечению СКС до настоящего времени очень мало, но отдельные работы дают обнадеживающие результаты. В проспективном исследовании M. Almeria et al. (2023) [27] значительную часть выборки составляли лица с СКС (32 человека из 81) на фоне гипертонии, диабета и др. сосудистых факторов риска. Через год терапии цитиколином 81 % этих пациентов сохранили когнитивный уровень (не перешли в МКС), хотя у 19 % произошло прогрессирование до МКС. Кроме того, у лиц с СКС отмечено улучшение по ряду когнитивных доменов: выросли показатели речевой функции (результаты прохождения языковых тестов, включая называние предметов), внимания и зрительно-пространственных навыков. Эти результаты позволяют предположить, что цитиколин способен стабилизировать или даже улучшать когнитивное функционирование у пациентов с начальными субъективными жалобами, потенциально отсрочивая наступление МКС. Позитивный эффект цитиколина при СКС и при синдроме МКС был получен у родственников 1-й степени родства пациентов с БА и в отечественных исследованиях [28, 29].

Цель исследования — дать сравнительную оценку динамики когнитивного функционирования на протяжении 4 лет и 9 месяцев у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью БА с СКС, получавших каждые 1,5 года пероральные курсы терапии цитиколином, и в группе родственников, которые терапии не получали.

Материалы и методы

Критерии субъективного когнитивного снижения определялись в соответствии с описанием Y.J. Hong, J.H. Lee (2017) [30] и Н.Д. Селезневой и соавт. (2021) [28]: жалобы на ухудшение памяти, являвшиеся актуальной проблемой и поводом для активного обращения за помощью к врачам. Эти жалобы не нашли подтверждения по результатам рутинного для клинической практики психометрического обследования (мини-тест MMSE, шкала MoCA, тест

рисования часов), которые не выходили за пределы возрастной нормы. Только при углубленном психометрическом и нейропсихологическом обследовании выявлялись легкие мнестические затруднения, касавшиеся событий текущего времени, ранее неизвестных сведений и новой (особенно цифровой) информации. Также были выявлены легкие трудности в подборе слов в разговорной речи и в назывании предметов, усвоении мануальных навыков и пространственных взаимоотношений, оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации праксиса, а также в легких нарушениях произвольной регуляции деятельности. Эти родственники не только полностью сохраняли независимость и самостоятельность в социальной и повседневной жизни — даже близкие родственники или люди из ближайшего окружения не замечали появления у них когнитивных затруднений.

Участники исследования. В 2005–2024 гг. в амбулаторном подразделении отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (НЦПЗ) под наблюдением находилась когорта родственников пациентов с БА общей численностью 430 человек. 218 родственников при первичном обследовании высказывали жалобы на снижение памяти и другие легкие когнитивные затруднения когнитивного функционирования. Нарушения когнитивного функционирования не подтверждались ни данными клинического обследования, ни рутинными когнитивными тестами и были квалифицированы как субъективное когнитивное снижение (СКС) (Subjective cognitive decline — SCD) [31, 32].

В когорту катамнестического наблюдения включили 40 человек, получавших курсовую терапию цитиколином, и 66 человек, давших информированное согласие на участие в исследовании, но отказавшихся от медикаментозной терапии.

Диагноз БА у пробандов соответствовал диагностическим критериями МКБ-10 (деменция вследствие болезни Альцгеймера с ранним началом — рубрика F00.0; деменция вследствие болезни Альцгеймера с поздним началом — рубрика F00.1).

Средний возраст родственников в терапевтической группе составлял 57,9 лет (± 5,2 года). В нее вошли 12 мужчин и 28 женщин, из них 34 человека — дети больных БА и 6 сибсов. Средний возраст родственников в контрольной группе был равен 57,5 лет (± 1,0 года). Число мужчин в группе составило 14 человек, число женщин — 52 человека (48 детей пациентов с БА и 18 сибсов). Между группами значимые различия по среднему возрасту, полу и родству отсутствовали.

Этические аспекты. У всех родственников пациентов с БА было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование является частью темы «Определение показателя кумулятивного риска развития деменции в группах повышенного риска по болезни Альцгеймера и разработка дифференцированных подходов к ведению больных из групп риска», выполняемой в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе гериатрической психиатрии. Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренному варианту 1975–2013 гг., и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 920 от 25 декабря 2023 г.).

Методы исследования: клинический, психометрический, нейропсихологический, статистический.

Для оценки динамики когнитивного функционирования использовались следующие шкалы и тесты, описанные в предыдущих публикациях [31, 32]: субшкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression-Improvement — CGI-I) [33]; краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination — MMSE) [34]; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [35]; произвольное запоминание и отсроченное воспроизведение десяти слов [36]; Бостонский тест называния (Boston naming test — BNT) [37]; субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6) [38]; тест запоминания пяти геометрических фигур [39]; тест Бентона (Benton Visual Retention Test — BVRT) [40]; субтест «звуковые» и «категориальные» ассоциации (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency — DRS) [41] и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test) [42].

Нейропсихологическое обследование основывалось на результатах выполнения субтестов «Экспресс-методики» оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте с количественной и качественной оценкой когнитивных функций [43].

Безопасность препарата оценивали по шкале оценки побочного действия UKU O. Lingjaerdeetal [44].

Статистический анализ данных проводили методом компьютерной обработки с использованием статистической программы Statistica Electronic Manual 10.0 StatSoft®. Катамнестические группы сравнивали с использованием U-критерия Манна — Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методика терапии. Терапевтическая группа родственников на протяжении 57 месяцев (4 года 9 месяцев) получила 4 курса трехмесячной пероральной терапии цитиколином с периодичностью 1,5 года. Суточная доза составляла 1000 мг (1 раз в день перорально). Родственники, включенные в контрольную группу, в течение всего периода исследования медикаментозной терапии не получали.

Методика оценки. В терапевтической группе проведено 4 курса терапии. Сравнили показатели когнитивного функционирования до начала курса наблюдения (0-й день) с показателями, полученными после окончания каждого лечебного курса — 1-го (3 месяца), 2-го (21 месяц), 3-го (39 месяцев) и 4-го (57 месяцев). В контрольной группе по общему клиническому впечатлению состояние оценивалось спустя 3, 21, 39, и 57 месяцев наблюдения.

Результаты

Сравнительная оценка динамики общего клинического впечатления по шкале CGI–I

По шкале CGI-I в терапевтической группе отмечалось постепенное улучшение когнитивного функционирования. После 1-го курса терапии в 17,5 % случаев отмечено выраженное улучшение (такие пациенты переставали соответствовать критериям СКС). У 47,5 % пролеченных родственников улучшение было умеренным, в 35,0 % — минимальным (табл. 1). После 2-го курса лечения у большей части родственников (65,0 %) отмечено умеренное улучшение, у 30,0 % улучшение оценено как выраженное. Только в 5,0 % случаев улучшение имело минимальную степень. После 3-го курса терапии умеренное улучшение достигалось чаще, чем выраженное (57,5 и 42,5 % соответственно); случаев минимального улучшения не наблюдалось. К окончанию четырех курсов терапии выраженное улучшение определено у 47,5 % родственников. У 52,5 % улучшение имело умеренную степень. Ни у одного пациента состояние не осталось на исходном уровне, ни у кого не отмечено ухудшения состояния (табл. 1).

В контрольной группе по шкале общего клинического впечатления к окончанию 21-го месяца наблюдения в 24,2 % случаев отмечено минимальное ухудшение (в рамках клинических критериев СКС), тогда как в 75,8 % состояние осталось на исходном уровне. К окончанию 39-го месяца в 9,1 % случаях отмечалось умеренное ухудшение с формированием синдрома МКС, а к 57-му месяцу частота умеренного ухудшения возросла до 15,2 %. У 75,8 % обследованных спустя 21, 39 и 57 месяцев исходные показатели остались неизменными (см. табл. 1).

Сравнительная динамика исходных среднегрупповых показателей когнитивных шкал и тестов и субтестов «Экспресс–методики» в терапевтической и контрольной группах

Исходные среднегрупповые оценки когнитивного функционирования у лиц, включенных в терапевтическую и контрольную группы, не имели значимых различий по всем применявшимся когнитивным шкалам и тестам (табл. 2).

Исходные среднегрупповые оценки по всем субтестам «Экспресс-методики» у лиц, включенных в терапевтическую и контрольную группы, не имели значимых различий (табл. 3).

Оценка динамики когнитивного функционирования по психометрическим шкалам и тестам у родственников, включенных в терапевтическую и контрольную группы, к окончанию исследования

В терапевтической группе максимальное улучшение исходных среднегрупповых оценок к концу исследования установлено по тестам звуковые и категориальные ассоциации, по Бостонскому тесту называния и тесту Г. Мюнстерберга. Менее выраженное улучшение наблюдалось по шкалам MMSE и MoCA и по тестам произвольного запоминания и отсроченного воспроизведения десяти слов, повторению цифр в прямом и в обратном порядке, а также по тесту Бентона и по тесту запоминания пяти фигур (см. табл. 3).

В контрольной группе максимальное ухудшение исходных среднегрупповых оценок к концу исследования наблюдалось по тексту Г. Мюнстерберга.

Таблица 1. Динамика по шкале общего клинического впечатления (по шкале CGI–I) после каждого курса терапии в терапевтической группе и спустя 3, 21, 39 и 57 месяцев наблюдения и в контрольной группе (приведено число пациентов, в скобках у казана процентная доля пациентов в группах)

Table 1. *Dynamics of the general clinical impression (according to the CGI–I scale) after each course of therapy in the therapeutic group and after 3, 21, 39 and 57 months of observation and in the control group (number of patients is given, percentage of patients in the group is given in brackets)*

Субшкала общего клинического впечатления (CGI-I)	Терапевтическая группа, *n* = 40				Контрольная группа, *n* = 66			
	Время оценки							
	1-й курс	2-й курс	3-й курс	4-й курс	3 месяца	21 месяц	39 месяцев	57 месяцев
Выраженное у лучшение	7 (17,5)	12 (30,0)	17 (42,5)	19 (47,5)	0	0	0	0
Умеренное у лучшение	19 (47,5)	26 (65,0)	23 (57,5)	21 (52,5)	0	0	0	0
Минимальное у лучшение	14 (35,0)	2 (5,0)	0	0	0	0	0	0
Отсутствие изменений	0	0	0	0	66 (100)	50 (75,8)	50 (75,8)	50 (75,8)
Минимальное у худшение	0	0	0	0	0	16 (24,2)	10 (15,2)	6 (9,1)
Умеренное у худшение	0	0	0	0	0	0	6 (9,1)	10 (15,2)

Таблица 2. Сравнение исходных среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в терапевтической и контрольной группах

Table 2. *Comparison of initial average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) in the therapeutic and control groups)*

Шкалы и тесты	Терапевтическая группа, *n* = 40	Контрольная группа, *n* = 66	*p*
	Время оценки		
	0-й день *M ± SD*	0-й день *M ± SD*	
MMSE	27,5 ± 0,8	28,5 ± 0,8	0,3
MoCA	27,1 ± 0,9	27,7 ± 1,6	1,0
Произвольное запоминание десяти слов	6,2 ± 0,7	6,6 ± 0,8	0,3
Отсроченное воспроизведение десяти слов	5,2 ± 1,1	5,7 ± 1,1	0,8
Бостонский тест называния	49,1 ± 2,5	48,8 ± 2,9	1,0
Субтест 6 теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке – повторение цифр в обратном порядке	 6,1 ± 0,8 4,9 ± 1,2	 6,3 ± 1,0 4,9 ± 0,9	 0,1 0,2
Тест запоминания пяти фигур	3,4 ± 0,8	3,6 ± 0,7	0,9
Тест Бентона	11,1 ± 1,2	11,6 ± 1,4	0,1
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации – категориальные ассоциации	 18,0 ± 4,2 19,7 ± 4,2	 18,0 ± 3,6 19,8 ± 4,1	 0,2 1,0
Тест Г. Мюнстерберга	19,3 ± 2,6	22,2 ± 2,7	0,7

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия исходных оценок между терапевтической и контрольной группами незначимы.
Note. Here and in Table 3: differences in initial assessments between the therapeutic and control groups are insignificant.

Таблица 3. Сравнение исходных среднегрупповых показателей когнитивного функционирования (по «Экспресс-методике») в терапевтической и контрольной группах

Table 3. *Comparison of initial average group indicators of cognitive functioning (according to the Express Method) in the therapeutic and control groups*

Субтесты	Терапевтическая группа, *n* = 40	Контрольная группа, *n* = 66	*p*
	Время оценки		
	0-й день *M ± SD*	0-й день *M ± SD*	
Непосредственное запоминание девяти слов	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,1	0,2
Рисунок геометрических фигур по речевой инструкции	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,0
Динамический праксис	2, 3 ± 0,3	2,4 ± 0,3	0,2
Отсроченное воспроизведение девяти слов	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,9
Зрительная память	7,5 ± 0,3	7,4 ± 0,2	1,0
Решение задачи	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,1
Семантическая память	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,9
Пробы Бине	2,8 ± 0,5	2,8 ± 0,3	0,1
Реакция выбора	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,2
Пробы Хеда	2,3 ± 0,3	2,2 ± 0,2	0,6
Нейродинамика	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,2	0,8
Произвольная регуляция	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,2	1,0
Общий балл	28,2 ± 0,3	28,4 ± 0,3	0,1

Таблица 4. Сравнение исходных средне-групповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) с показателями к окончанию исследования в терапевтической и контрольной группах

Table 4. *Comparison of initial average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) with indicators at the end of the study in the therapeutic and control groups*

Шкалы и тесты	Терапевтическая группа, *n* = 40		Контрольная группа, *n* = 66	
	Время оценки			
	0-й день *M ± SD*	57-й месяц *M ± SD*	0-й день *M ± SD*	57-й месяц *M ± SD*
MMSE	27,5 ± 0,8	29,4 ± 1,1*	28,5 ± 0,8	28,0 ± 1,3*
MoCA	27,1 ± 0,9	29,2 ± 0,8*	27,7 ± 1,6	25,8 ± 1,9*
Произвольное запоминание десяти слов	6,2 ± 0,7	8,5 ± 2,0*	6,6 ± 0,8	6,3 ± 0,9*
Отсроченное воспроизведение десяти слов	5,2 ± 1,1	7,1 ± 1,5*	5,7 ± 1,1	5,5 ± 1,3*
Бостонский тест называния	49,1 ± 2,5	54,2 ± 1,6*	48,8 ± 2,9	47,8 ± 3,3 *
Субтест 6 теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке – повторение цифр в обратном порядке	 6,1 ± 0,8 4,9 ± 1,2	 8,4 ± 1,6* 6,3 ± 1,8*	 6,3 ± 1,0 4,9 ± 0,9	 5,8 ± 1,3* 3,0 ± 1,0*
Тест запоминания пяти фигур	3,4 ± 0,8	4,4 ± 0,7*	3,6 ± 0,7	3,0 ± 0,8*
Тест Бентона	11,1 ± 1,2	13,9 ± 1,6*	11,6 ± 1,4	11,0 ± 1,6*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации – категориальные ассоциации	 18,0 ± 4,2 19,7 ± 4,2	 26,1 ± 3,9* 27,4 ± 2,8*	 18,0 ± 3,6 19,8 ± 4,1	 17,4 ± 3,9* 18,6 ± 4,5*
Тест Г. Мюнстерберга	19,3 ± 2,6	24,5 ± 2,1*	22,2 ± 2,7	19,1 ± 3,3*

Примечание. Здесь и в табл. 5 звездочкой * отмечены различия, статистически значимые (p <0,05) по сравнению с исходной оценкой.

Note. Here and in Table 5, the asterisk * indicates differences that are statistically significant ($p < 0.05$) compared to the baseline assessment.

Ухудшение меньшей выраженности наблюдалось по шкале MoCA, по Бостонскому тесту называния, по тестам повторения цифр в обратном порядке и категориальным ассоциациям. Минимально ухудшились оценки по шкале MMSE и по тестам произвольного запоминания и отсроченного воспроизведения десяти слов, тесту повторения цифр в прямом порядке, тестам запоминания пяти фигур, Бентона и звуковым ассоциациям (табл. 4).

Нейропсихологическая оценка динамики когнитивного функционирования у родственников, включенных в терапевтическую и контрольную группы, к окончанию исследования

Сравнение результатов выполнения субтестов «Экспресс-методики» нейропсихологической оценки когнитивных функций в терапевтической группе в начале исследования и по его окончанию показало значимое улучшение по всем субтестам и общему баллу методики. Наибольшее улучшение наблюдалось в произвольной регуляции, зрительной и семантической памяти, динамическом праксисе. В контрольной группе к 57-му месяцу наблюдения отмечалось значимое ухудшение результатов выполнения всех проб. В этом случае наибольшее снижение результатов по сравнению с исходными данными получено при запоминании стимулов в любых модальностях, в оптико-пространственной деятельности и нейродинамических параметрах психической активности(табл. 5).

Оценка эффективности лечения по психометрическим когнитивным шкалам и тестам к окончанию каждого курса терапии

В терапевтической группе среднегрупповые оценки значимо улучшались ($p < 0,05$) после каждого из курсов терапии. Наибольшее увеличение исходных оценок по большинству шкал и тестов отмечалось после 1-го, 2-го и 3-го курсов терапии. Отсутствовало увеличение оценок после 4-го курса по сравнению с 3-м по шкалам отсроченного воспроизведение десяти слов, повторению цифр в обратном порядке и запоминания пяти фигур (табл. 6).

К окончанию исследования наибольшее улучшение исходных среднегрупповых оценок после 4-го курса терапии отмечено по шкалам звуковых ассоциаций и категориальных ассоциаций, а также по тесту Г. Мюнстерберга. Менее выраженное улучшение отмечено по шкалам MoCA, произвольного

Таблица 5. Сравнение исходных среднегрупповых показателей «Экспресс-методики» к окончанию исследования в терапевтической и контрольной группах

Table 5. *Comparison of the initial average group indicators of the Express Method by the end of the study in the therapeutic and control groups*

Субтесты	Терапевтическая группа, *n* = 40		Контрольная группа, *n* = 66	
	Время оценки			
	0-й день *M* ± *SD*	57-й месяц *M* ± *SD*	0-й день *M* ± *SD*	57-й месяц *M* ± *SD*
Непосредственное запоминание девяти слов	1,9 ± 0,2	1,1 ± 0,2*	1,9 ± 0,2	2,8 ± 0,2*
Рисунок геометрических фигур по речевой инструкции	1,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2*	1,5 ± 0,3	2,5 ± 0,3*
Динамический праксис	2,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3*	2,3 ± 0,3	2,9 ± 0,1*
Отсроченное воспроизведение девяти слов	1,8 ± 0,2	1,0 ± 0,2*	1,8 ± 0,2	2,9 ± 0,1*
Зрительная память	7,5 ± 0,3	6,5 ± 0,2*	7,5 ± 0,3	8,0 ± 0,2*
Решение задачи	0,9 ± 0,2	0,0 ± 0,0*	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,2*
Семантическая память	1,5 ± 0,4	0,5 ± 0,3*	1,5 ± 0,4	2,0 ± 0,3*
Пробы Бине	2,8 ± 0,5	2,0 ± 0,3*	2,8 ± 0,5	3,0 ± 0,2*
Реакция выбора	0,9 ± 0,4	0,0 ± 0,0*	0,9 ± 0,4	1,6 ± 0,2*
Пробы Хеда	2,3 ± 0,3	1,0 ± 0,3*	2,3 ± 0,3	2,9 ± 0,1*
Нейродинамика	2,3 ± 0,2	1,5 ± 0,1*	2,3 ± 0,2	2,9 ± 0,3*
Произвольная регуляция	2,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1*	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,2*
Общий балл	28,2 ± 0,3	16,9 ± 0,2*	28,2 ± 0,3	35,5 ± 0,2*

Таблица 6. Динамика средне-групповых показателей когнитивного функционирования (по шкалам и тестам) в течение всего периода наблюдения в терапевтической группе (40 человек)

Table 6. *Dynamics of average group indicators of cognitive functioning (according to scales and tests) during the entire observation period in the therapeutic group*

Шкалы и тесты	Время оценки				
	0-й день *M* ± *SD*	Окончание 1-го курса *M* ± *SD*	Окончание 2-го курса *M* ± *SD*	Окончание 3-го курса *M* ± *SD*	Окончание 4-го курса *M* ± *SD*
MMSE	27,5 ± 0,8	28,2 ± 1,0*	29,0 ± 0,9*	29,3 ± 0,9*	29,4 ± 1,1*
MoCA	27,1 ± 0,9	27,6 ± 0,8*	28,9 ± 1,0*	29,1 ± 0,9*	29,2 ± 0,8*
Произвольное запоминание десяти слов	6,2 ± 0,7	7,3 ± 0,7*	7,8 ± 0,8*	8,4 ± 1,9*	8,5 ± 2,0*
Отсроченное воспроизведение десяти слов	5,2 ± 1,1	5,9 ± 1,3*	6,8 ± 1,2*	7,1 ± 1,2*	7,1 ± 1,5*
Бостонский тест называния	49,1 ± 2,5	50,6 ± 2,1*	53,7 ± 1,3*	54,0 ± 1,2*	54,2 ± 1,6*
Субтест 6 теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке – повторение цифр в обратном порядке	 6,1 ± 0,8 4,9 ± 1,2	 7,3 ± 1,0* 5,8 ± 1,5*	 8,3 ± 0,8* 6,0 ± 1,6*	 8,4 ± 0,8* 6,3 ± 1,6*	 8,4 ± 1,6* 6,3 ± 1,8*
Тест запоминания пяти фигур	3,4 ± 0,8	4,0 ± 0,7 *	4,2 ± 0,6 *	4,4 ± 0,5*	4,4 ± 0,7*
Тест Бентона	11,1 ± 1,2	12,4 ± 1,2*	12,9 ± 1,1*	13,7 ± 1,4*	13,9 ± 1,6*
Шкала Маттиса: – звуковые ассоциации – категориальные ассоциации	 18,0 ± 4,2 19,7 ± 4,2	 20,7 ± 4,2* 22,9 ± 4,1*	 25,1 ± 3,9* 26,3 ± 2,9*	 25,8 ± 3,5* 27,1 ± 2,4*	 26,1 ± 3,9* 27,4 ± 2,8*
Тест Г. Мюнстерберга	19,3 ± 2,6	21,0 ± 2,8*	22,8 ± 2,0*	23,5 ± 1,9*	24,5 ± 2,1*

Примечание. Здесь и в табл. 7 звездочкой * отмечены различия, статистически значимые (p <0,05) по сравнению с исходной оценкой.

Note. Here and in Table 7, the asterisk * indicates differences that are statistically significant ($p < 0.05$) compared to the baseline assessment.

Таблица 7. Динамика показателей субтестов «Экспресс-методики» в течение всего периода наблюдения в терапевтической группе (40 человек)

Table 7. *Dynamics of the indicators of the Express Method subtests during the entire observation period in the therapeutic group*

Субтесты	Время оценки				
	0-й день *M ± SD*	Окончание 1-го курса *M ± SD*	Окончание 2-го-й курс *M ± SD*	Окончание 3-го курса *M ± SD*	Окончание 4-го курса *M ± SD*
Непосредственное запоминание девяти слов	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,2*	1,5 ± 0,2*	1,4 ± 0,1*	1,1 ± 0,2*
Рисунок геометрических фигур по речевой инструкции	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,2*	1,1 ± 0,2*	1,0 ± 0,2*	0,5 ± 0,2*
Динамический праксис	2, 3 ± 0,3	2,0 ± 0,2*	1,9 ± 0,3*	1,6 ± 0,3*	1,3 ± 0,3*
Отсроченное воспроизведение девяти слов	1,8 ± 0,2	1,5 ± 0,1*	1,2 ± 0,2*	1,1 ± 0,2*	1,0 ± 0,2*
Зрительная память	7,5 ± 0,3	7,2 ± 0,2*	6,9 ± 0,2*	6,8 ± 0,2*	6,5 ± 0,2*
Решение задачи	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*	0,1 ± 0,1*	0,0 ± 0,0*
Семантическая память	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,3*	1,0 ± 0,3*	1,0 ± 0,3*	0,5 ± 0,3*
Пробы Бине	2,8 ± 0,5	2,5 ± 0,3*	8,4 ± 1,6*	2,2 ± 0,3*	2,0 ± 0,3*
Реакция выбора	0,9 ± 0,4	0,5 ± 0,2*	0,3 ± 0,1*	0,1 ± 0,1*	0,0 ± 0,0*
Пробы Хеда	2,3 ± 0,3	2,0 ± 0,2*	1,3 ± 0,2*	1,2 ± 0,2*	1,0 ± 0,3*
Нейродинамика	2,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2*	2,0 ± 0,1*	1,9 ± 0,1*	1,5 ± 0,1*
Произвольная регуляция	2,5 ± 0,2	2,1 ± 0,2*	2,0 ± 0,2*	1,9 ± 0,2*	1,5 ± 0,1*
Общий балл	28,2 ± 0,3	24,5 ± 0,2*	22,2 ± 0,2*	20,4 ± 0,2*	16,9 ± 0,2*

запоминания десяти слов, Бостонскому тесту называния, повторения цифр в прямом порядке и тесту Бентона, по шкале MMSE и тесту отсроченного воспроизведения десяти слов. Наименьшее улучшение исходных среднегрупповых оценок к окончанию терапии отмечено по тестам повторения цифр в обратном порядке и запоминания пяти фигур.

Результаты нейропсихологической оценки эффективности терапии в терапевтической группе

Сравнение результатов выполнения субтестов «Экспресс-методики» оценки мнестико-интеллектуальных функций в пожилом возрасте на 0-й день исследования с данными после каждого курса терапии показало значимое улучшение по всем субтестам и общему баллу (табл. 7). После 1-го курса терапии наибольшее улучшение отмечалось в произвольной регуляции психической активности при равномерном улучшение выполнения всех других проб. После 2-го курса лечения более выраженно улучшались параметры слухоречевой, зрительной и семантической памяти, а также пространственной организации праксиса и произвольной регуляции. Результаты после 3-го курса терапии наиболее отчетливо улучшались при запоминании и в произвольной регуляции. После 4-го курса лечения наблюдалось равномерное улучшение выполнения субтестов «Экспресс-методики».

Обсуждение

Как известно, уже на ранних этапах развития БА в центральной нервной системе наблюдается снижение активности ферментов, связанных с энергетическим метаболизмом, происходят биохимические изменения, нарушающие метаболизм фосфолипидов, и дефицит нейротрансмиттеров ацетилхолина и дофамина. Как показали многие исследования, цитиколин, обладающий нейрометаболическим механизмом действия, способен предотвращать ухудшение когнитивного функционирования у пациентов с СКС, предупреждая развитие МКС и деменции, обусловленной БА. Так, позитивный ответ на терапию цитиколином получен при когнитивных расстройствах, обусловленных БА (J. Caamargo et al., 1994; R. Lozano, 1989 [45, 46]. Метаанализ M. Bonvicini et al. (2023) подтвердил статистически значимое умеренное положительное влияние цитиколина на когнитивные функции [47]. При СКС и МКС препарат показал способность частично уменьшить когнитивные жалобы или предотвратить их нарастание [32].

В доступных источниках литературы не обнаружено аналогичных исследований, посвященных изучению эффектов цитиколина при СКС у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, что делает невозможным сопоставление полученных в настоящем исследовании результатов.

В целом все рассмотренные исследования отмечают хорошую переносимость цитиколина и отсутствие серьезных побочных эффектов. Однако качество и дизайн многих исследований имеют недостатки. Во многих работах отсутствовали плацебо-контроль и рандомизация, размер выборок был небольшим, что накладывает ограничения на интерпретацию их результатов. Например, метаанализ M. Bonvicini et al. (2023) указывает на высокий риск систематической ошибки в пользу цитиколина в ряде исследований [47].

Для окончательного подтверждения эффективности превентивной антидементной терапии препаратами нейрометаболического и нейропротективного действия необходимы крупномасштабные исследования с длительным наблюдением и учетом исходных факторов (комплекса факторов риска, наличия биомаркеров, нейродегенерации). Тем не менее уже накопленные данные позволяют включать цитиколин в комплексное ведение пациентов с когнитивными нарушениями в качестве средства с доказанным благоприятным влиянием на память и другие когнитивныее функции мозга.

Заключение

Настоящее проспективное исследование было посвящено изучению эффективности курсовой терапии цитиколином у лиц с СКС, являющихся родственниками 1-й степени родства пациентов с БА, по сравнению с аналогичной группой родственников, не получавших медикаментозной терапии.

Установлено позитивное влияние курсовой терапии препарата (4 трехмесячных курса цитиколина по 1000 мг per os в сутки с интервалом в 1,5 года) на когнитивное функционирование родственников с СКС. За 4 года и 9 месяцев наблюдения когнитивные функции значимо улучшились у всех родственников по всем когнитивным шкалам и тестам и, а также по всем субтестам и суммарному показателю «Экспресс-методики». У родственников, не получавших терапию цитиколином, за тот же период наблюдения произошло значимое снижение среднегрупповых психометрических показателей, а также по результатам нейропсихологической оценки. Ни у одного из лиц терапевтической группы не наблюдалось конверсии СКС в синдром МКС или деменцию, тогда как в контрольной группе у 15,2 % лиц сформировался синдром МКС.

Подтверждена эффективность повторных курсов терапии препарата при СКС, а также безопасность долговременного (57-месячного) лечения, включившего 4 трехмесячных курса пероральной терапии цитиколином. Нежелательных явлений в период проведения лечения ни в одном случае не наблюдалось. Негативной динамики лабораторных показателей не установлено.

К позитивным характеристикам настоящего исследования можно отнести ее мультидисциплинарность, применение множества стандартизированных шкал и тестов для оценки когнитивного функционирования, долговременность катамнестического наблюдения, включение в исследование контрольной (нелечившейся) группы родственников с аналогичными исходными характеристиками для сравнительной оценки эффективности препарата.

Ограничением работы является недостаточная численность когорты, включенной в исследование, и открытый дизайн исследования. В дальнейшем изучение прокогнитивных возможностей цитиколина необходимо проводить в рамках проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В работе не изучалась продолжительность сохранения эффективности лечения после проведения четырех курсов терапии цитиколином.

Таким образом, цитиколин можно рассматривать как эффективное и безопасное средство профилактики когнитивного дефицита у лиц с повышенным риском развития БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rabin L.A., Smart C.M., Amariglio R.E. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Annu Rev Clin Psychol. – 2017. – Vol. 13. – Pp. 369–396. – https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136
2. Stewart R. Subjective cognitive impairment // Curr Opin Psychiatry. – 2012. – Vol. 25 (6). – Pp. 445–450. – https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283586fd8
3. Jeste D.V. Subjective cognitive complaints: what do they predict? // Int Psychogeriatr. – 2022. – Vol. 34 (12). – Pp. 1005–1006. – https://doi.org/10.1017/S1041610222001077
4. Donix M., Seidlitz A., Buthut M., Löck S., Meissner G., Matthes C., Troost E.G.C., Baumann M., Raschke F., Linn J., Krause M. Subjective memory impairment in glioma patients with curative radiotherapy // Radiother Oncol. – 2022. – Vol. 171. – Pp. 101–106. – https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.010
5. Lavretsky H., Laird K.T., Krause-Sorio B., Heimberg B.F., Yeargin J., Grzenda A., Wu P., Thana-Udom K., Ercoli L.M., Siddarth P. A randomized double-blind placebo-controlled trial of combined escitalopram and memantine for older adults with major depression and subjective memory complaints // Am J Geriatr Psychiatry. – 2020. – Vol. 28 (2). – Pp. 178–190. – https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.08.011
6. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M., Breteler M., Ceccaldi M., Chételat G., Dubois B., Dufouil C., Ellis K.A., van der Flier W.M., Glodzik L., van Harten A.C., de Leon M.J., McHugh P., Mielke M.M., Molinuevo J.L., Mosconi L., Osorio R.S., Perrotin A., Petersen R.C., Rabin L.A., Rami L., Reisberg B., Rentz D.M., Sachdev P.S., de la Sayette V., Saykin A.J., Scheltens P., Shulman M.B., Slavin M.J., Sperling R.A., Stewart R., Uspenskaya O., Vellas B., Visser P.J., Wagner M. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. – 2014. – Vol. 10 (6). – Pp. 844–852. – https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001

REFERENCES

1. Rabin L.A., Smart C.M., Amariglio R.E. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Annu Rev Clin Psychol. – 2017. – Vol. 13. – Pp. 369–396. – https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136
2. Stewart R. Subjective cognitive impairment // Curr Opin Psychiatry. – 2012. – Vol. 25 (6). – Pp. 445–450. – https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283586fd8
3. Jeste D.V. Subjective cognitive complaints: what do they predict? // Int Psychogeriatr. – 2022. – Vol. 34 (12). – Pp. 1005–1006. – https://doi.org/10.1017/S1041610222001077
4. Donix M., Seidlitz A., Buthut M., Löck S., Meissner G., Matthes C., Troost E.G.C., Baumann M., Raschke F., Linn J., Krause M. Subjective memory impairment in glioma patients with curative radiotherapy // Radiother Oncol. – 2022. – Vol. 171. – Pp. 101–106. – https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.010
5. Lavretsky H., Laird K.T., Krause-Sorio B., Heimberg B.F., Yeargin J., Grzenda A., Wu P., Thana-Udom K., Ercoli L.M., Siddarth P. A randomized double-blind placebo-controlled trial of combined escitalopram and memantine for older adults with major depression and subjective memory complaints // Am J Geriatr Psychiatry. – 2020. – Vol. 28 (2). – Pp. 178–190. – https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.08.011
6. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M., Breteler M., Ceccaldi M., Chételat G., Dubois B., Dufouil C., Ellis K.A., van der Flier W.M., Glodzik L., van Harten A.C., de Leon M.J., McHugh P., Mielke M.M., Molinuevo J.L., Mosconi L., Osorio R.S., Perrotin A., Petersen R.C., Rabin L.A., Rami L., Reisberg B., Rentz D.M., Sachdev P.S., de la Sayette V., Saykin A.J., Scheltens P., Shulman M.B., Slavin M.J., Sperling R.A., Stewart R., Uspenskaya O., Vellas B., Visser P.J., Wagner M. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. – 2014. – Vol. 10 (6). – Pp. 844–852. – https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001

7. Mark R.E., Brehmer Y. Preclinical Alzheimer›s dementia: a useful concept or another dead end? // Eur J Ageing. – 2022. 19. – Vol. 19 (4). – Pp. 997–1004. – https://doi.org/10.1007/s10433-022-00735-w
8. Mitchell A.J., Beaumont H., Ferguson D., Yadegarfar M., Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130 (6). – Pp. 439–451. – https://doi.org/10.1111/acps.12336
9. Abdelnour C., Agosta F., Bozzali M., Fougère B., Iwata A., Nilforooshan R., Takada L.T., Viñuela F., Traber M. Perspectives and challenges in patient stratification in Alzheimer›s disease // Alzheimers Res Ther. – 2022. – Vol. 14 (1). – Art. 112. – https://doi.org/10.1186/s13195-02201055-y
10. Ellis K.A., Szoeke C., Bush A.I. et al., Darby D., Graham P.L., Lautenschlager N.T., Macaulay S.L., Martins R.N., Maruff P., Masters C.L., McBride S.J., Pike K.E., Rainey-Smith S.R., Rembach A., Robertson J., Rowe C.C., Savage G., Villemagne V.L., Woodward M., Wilson W., Zhang P., Ames D.; AIBL Research Group. Rates of diagnostic transition and cognitive change at 18-month follow-up among 1,112 participants in the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) // Int Psychogeriatr. – 2014. – Vol. 26 (4). – Pp. 543–554. – https://doi.org/10.1017/S1041610213001956
11. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: Focus on choline containing phospholipids // J Neural Transm. – 2000. – Vol. 107 (8–9). – Pp. 1027–1063. – https://doi.org/10.1007/s00702007005
12. Secades J.J. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev Neurol. – 2011. – Vol. 52, suppl. 2. – Pp. 1–62.
13. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C. et al. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A2 and CTP: Phosphocholine cytidylyltransferase after stroke // J Biol Chem. – 2006. – Vol. 281 (10). – Pp. 6718–6725. – https://doi.org/10.1074/jbc.M512112200
14. Burke J.E. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling // Journal of Lipid Research. – 2008. – Vol. 50. – Pp. 237–342. – https://doi.org/10.1194/jlr.R800033-JLR200
15. Plataras C., Taskiris S., Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na+/K+-ATPase in adult rats // Clin Biochem. – 2000. – Vol. 33 (5). – Pp. 351–357. – https://doi.org/10.1016/s0009-9120(00)00084-9
16. Cansev M., Ilcol Y.O., Yilmaz M.S. et al. Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations // Auton Autacoid Pharmacol. – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 41–58. – https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.2007.00416.x
17. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Effects of cytidin-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain // Arch Int Pharmacodyn Ther. – 1979. – Vol. 239 (1). – Pp. 52–61.
18. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // J Mol Neurosci. – 2003. – Vol. 20 (1). – Pp. 53–60. – https://doi.org/10.1385/JMN:20:1:5
19. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport // Neurobiol Dis. – 2005. – Vol. 18 (2). – Pp. 336–345. – https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.10.006
20. Krupinsky J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 // Vasc Cell. – 2012. – Vol. 4 (1). – Art. 20. – https://doi.org/10.1186/2045-824X-4-20
21. Bermejo P.E., Dorado R., Zea-Sevilla M.A. Role of citicoline in patients with mild cognitive impairment // Neurosci Insights. – 2023. – Vol. 18. – Art. 26331055231152496. – https://doi.org/10.1177/26331055231152496
22. Castagna A., Manzo C., Fabbo A., Lacava R., Ruberto C., Ruotol G. The CITIMERIVA study: Citicoline plus memantina plus rivastigmine in older patients affected with Alzheimer›s disease // Clin Drug Investig. – 2021. – Vol. 41 (2). – Pp. 177–182. – https://doi.org/10.1007/s40261-020-00996-2
23. Bermejo P.E, Dorado R., Zea-Sevilla M.A. Role of citicoline in patients with mild cognitive impairment // Neurosci Insights. – 2023. – Vol. 16 (18). – Art. 26331055231152496. – https://doi.org/10.1177/26331055231152496
24. Jasielski P., Piędel F., Piwek M., Rocka A., Petit V., Rejdak K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (10). – Art. 3113. – https://doi.org/10.3390/nu12103113
25. Гаврилова С.И., Фёдорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И. Прогноз мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment) по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2007. – № 1. – С. 4–10.
26. Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Козлова Д.И., Кочкина Е.Г., Федорова Я.Б., Гаврилова С.И. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова // 2015. – Т. 115, № 12. – С. 110–117. – https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112110-117
27. Almeria M., Alvarez I., Molina-Seguin J., Besora S., Buongiorno M., Romero S., Casas L., Cano C., Castejon J., Arribas S. and Krupinski J. Citicoline may prevent cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Clin Interv Aging. – 2023. – Vol. 18. – Pp. 1093–1102. – https://doi.org/10.2147/CIA.S409994

7. Mark R.E., Brehmer Y. Preclinical Alzheimer›s dementia: a useful concept or another dead end? // Eur J Ageing. – 2022. 19. – Vol. 19 (4). – Pp. 997–1004. – https://doi.org/10.1007/s10433-022-00735-w
8. Mitchell A.J., Beaumont H., Ferguson D., Yadegarfar M., Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130 (6). – Pp. 439–451. – https://doi.org/10.1111/acps.12336
9. Abdelnour C., Agosta F., Bozzali M., Fougère B., Iwata A., Nilforooshan R., Takada L.T., Viñuela F., Traber M. Perspectives and challenges in patient stratification in Alzheimer›s disease // Alzheimers Res Ther. – 2022. – Vol. 14 (1). – Art. 112. – https://doi.org/10.1186/s13195-02201055-y
10. Ellis K.A., Szoeke C., Bush A.I. et al., Darby D., Graham P.L., Lautenschlager N.T., Macaulay S.L., Martins R.N., Maruff P., Masters C.L., McBride S.J., Pike K.E., Rainey-Smith S.R., Rembach A., Robertson J., Rowe C.C., Savage G., Villemagne V.L., Woodward M., Wilson W., Zhang P., Ames D.; AIBL Research Group. Rates of diagnostic transition and cognitive change at 18-month follow-up among 1,112 participants in the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) // Int Psychogeriatr. – 2014. – Vol. 26 (4). – Pp. 543–554. – https://doi.org/10.1017/S1041610213001956
11. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: Focus on choline containing phospholipids // J Neural Transm. – 2000. – Vol. 107 (8–9). – Pp. 1027–1063. – https://doi.org/10.1007/s00702007005
12. Secades J.J. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev Neurol. – 2011. – Vol. 52, suppl. 2. – Pp. 1–62.
13. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C. et al. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A2 and CTP: Phosphocholine cytidylyltransferase after stroke // J Biol Chem. – 2006. – Vol. 281 (10). – Pp. 6718–6725. – https://doi.org/10.1074/jbc.M512112200
14. Burke J.E. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling // Journal of Lipid Research. – 2008. – Vol. 50. – Pp. 237–342. – https://doi.org/10.1194/jlr.R800033-JLR200
15. Plataras C., Taskiris S., Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na+/K+-ATPase in adult rats // Clin Biochem. – 2000. – Vol. 33 (5). – Pp. 351–357. – https://doi.org/10.1016/s0009-9120(00)00084-9
16. Cansev M., Ilcol Y.O., Yilmaz M.S. et al. Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations // Auton Autacoid Pharmacol. – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 41–58. – https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.2007.00416.x
17. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Effects of cytidin-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain // Arch Int Pharmacodyn Ther. – 1979. – Vol. 239 (1). – Pp. 52–61.
18. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // J Mol Neurosci. – 2003. – Vol. 20 (1). – Pp. 53–60. – https://doi.org/10.1385/JMN:20:1:5
19. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport // Neurobiol Dis. – 2005. – Vol. 18 (2). – Pp. 336–345. – https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.10.006
20. Krupinsky J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 // Vasc Cell. – 2012. – Vol. 4 (1). – Art. 20. – https://doi.org/10.1186/2045-824X-4-20
21. Bermejo P.E., Dorado R., Zea-Sevilla M.A. Role of citicoline in patients with mild cognitive impairment // Neurosci Insights. – 2023. – Vol. 18. – Art. 26331055231152496. – https://doi.org/10.1177/26331055231152496
22. Castagna A., Manzo C., Fabbo A., Lacava R., Ruberto C., Ruotol G. The CITIMERIVA study: Citicoline plus memantina plus rivastigmine in older patients affected with Alzheimer›s disease // Clin Drug Investig. – 2021. – Vol. 41 (2). – Pp. 177–182. – https://doi.org/10.1007/s40261-020-00996-2
23. Bermejo P.E, Dorado R., Zea-Sevilla M.A. Role of citicoline in patients with mild cognitive impairment // Neurosci Insights. – 2023. – Vol. 16 (18). – Art. 26331055231152496. – https://doi.org/10.1177/26331055231152496
24. Jasielski P., Piędel F., Piwek M., Rocka A., Petit V., Rejdak K. Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (10). – Art. 3113. – https://doi.org/10.3390/nu12103113
25. Gavrilova S.I., Fjodorova Ja.B., Roshhina I.F., Korovajceva G.I. Prognoz mjagkogo kognitivnogo snizhenija (Mild cognitive impairment) po dannym dvuhletnego kliniko-katamnesticheskogo issledovanija // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2007. – № 1. – S. 4–10.
26. Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N., Kozlova D.I., Kochkina E.G., Fedorova Ja.B., Gavrilova S.I. Aktivnost' holinjesteraz i neprilizina plazmy krovi kak potencial'nye biomarkery sindroma mjagkogo kognitivnogo snizhenija i bolezni Al'cgejmera // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova // 2015. – T. 115, № 12. – S. 110–117. – https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112110-117
27. Almeria M., Alvarez I., Molina-Seguin J., Besora S., Buongiorno M., Romero S., Casas L., Cano C., Castejon J., Arribas S. and Krupinski J. Citicoline may prevent cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // Clin Interv Aging. – 2023. – Vol. 18. – Pp. 1093–1102. – https://doi.org/10.2147/CIA.S409994

28. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В. Цитиколин в лечении когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121, № 10–2. – С. 30–36. – https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230
29. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В., Гаврилова С.И. Цитиколин в лечении легкой когнитивной недостаточности у кровных родственников пациентов с болезнью Альцгеймера: ближайшие и отдаленные эффекты курсовой терапии // Психиатрия. – 2021. – № 19 (4). – С. 42–51. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51
30. Hong Y.J., Lee J.H. Subjective Cognitive decline and Alzheimer's disease spectrum disorder // Dement Neurocogn Disord. – 2017 Jun. – Vol. 16 (2). – Pp. 40–47. – https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.40
31. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность нейрометаболической терапии при додементных когнитивных расстройствах у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: трехлетнее проспективное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 10–19. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.20.37.002
32. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 16–24. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003
33. Padhi A., Fineberg N. Clinical Global Impression Scales // Stolerman I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1422
34. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12 (3). – Pp. 189–198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6
35. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699.
36. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы / авт.-сост. Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – М.: Генезис, 2022.
37. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
38. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – N.-Y., 1955. – 230 p.
39. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Практическое руководство. Стимульный материал: в 2 кн. – М.: Психотерапия, 2010. – 224 с.
40. Benton A.L. A Visual retention test for clinical use // Arch Neurol Psychiatry. – 1945. – Sep. – Vol. 54. – Pp. 212–216. – https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008
41. Belaus A, Fernández LA, Farías-Sarquis Ya, Adrián M, Bueno M. Mattis dementia rating scale // Rev Chil Neuropsicol. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03
42. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. – М.: Бахрах М, 2011.
43. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. – № 2. – С. 44–50.
44. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566
45. Caamargo J., Gómez M.J., Franco A., Cacabelos R. Effects of citicoline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 16 (3). – Pp. 211–218.
46. Lozano R. Estudio de la evolución del deterioro psicoorgánico en el anciano. Tratamiento con CDP-colina // Rev Esp Geriatr Gerontol. – 1989. – Vol. 24, suppl. 1. – Pp. 65–72.
47. Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D., Incalzi R.A., Pedone C. Is citicoline effective in preventing and slowing down dementia? – A systematic review and a meta-analysis // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (2). – Art. 386. – https://doi.org/10.3390/nu15020386

28. Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Roshhina I.F., Ponomareva E.V. Citikolin v lechenii kognitivnoj nedostatochnosti u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s bolezn'ju Al'cgejmera: vlijanie ApoE genotipa // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski. – 2021. – T. 121, № 10–2. – S. 30–36. – https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230
29. Selezneva N.D., Roshhina I.F., Ponomareva E.V., Gavrilova S.I. Citikolin v lechenii legkoj kognitivnoj nedostatochnosti u krovnyh rodstvennikov pacientov s bolezn'ju Al'cgejmera: blizhajshie i otdalennye jeffekty kursovoj terapii // Psihiatrija. – 2021. – № 19 (4). – S. 42–51. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-42-51
30. Hong Y.J., Lee J.H. Subjective Cognitive decline and Alzheimer's disease spectrum disorder // Dement Neurocogn Disord. – 2017 Jun. – Vol. 16 (2). – Pp. 40–47. – https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.40
31. Selezneva N.D., Roshhina I.F., Gavrilova S.I. Jeffektivnost' nejrometabolicheskoj terapii pri dodementnyh kognitivnyh rasstrojstvah u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s bolezn'ju Al'cgejmera: trehletnee prospektivnoe issledovanie // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 2. – S. 10–19. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.20.37.002
32. Selezneva N.D., Roshhina I.F., Gavrilova S.I. Profilaktika narastanija kognitivnogo deficita pri sindrome mjagkogo kognitivnogo snizhenija u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s bolezn'ju Al'cgejmera: prospektivnoe mul'tidisciplinarnoe issledovanie // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2022. – № 4. – S. 16–24. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003
33. Padhi A., Fineberg N. Clinical Global Impression Scales // Stolerman I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. – https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_1422
34. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12 (3). – Pp. 189–198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6
35. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699.
36. Nejropsihologicheskaja diagnostika. Klassicheskie stimul'nye materialy / avt.-sost. E.Ju. Balashova, M.S. Kovjazina. – M.: Genezis, 2022.
37. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
38. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – N.-Y., 1955. – 230 p.
39. Rubinshtejn S.Ja. Jeksperimental'nye metodiki patopsihologii i opyt primenenija ih v klinike. Prakticheskoe rukovodstvo. Stimul'nyj material: v 2 kn. – M.: Psihoterapija, 2010. – 224 s.
40. Benton A.L. A Visual retention test for clinical use // Arch Neurol Psychiatry. – 1945. – Sep. – Vol. 54. – Pp. 212–216. – https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008
41. Belaus A, Fernández LA, Farías-Sarquis Ya, Adrián M, Bueno M. Mattis dementia rating scale // Rev Chil Neuropsicol. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03
42. Rajgorodskij D.Ja. Prakticheskaja psihodiagnostika. Metodiki i testy. – M.: Bahrah M, 2011.
43. Korsakova N.K., Balashova E.Ju., Roshhina I.F. Jekspress-metodika ocenki kognitivnyh funkcij pri normal'nom starenii // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2009. – № 2. – S. 44–50.
44. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr Scand Suppl. – 1987. – Vol. 334. – Pp. 1–100. – https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566
45. Caamargo J., Gómez M.J., Franco A., Cacabelos R. Effects of citicoline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 16 (3). – Pp. 211–218.
46. Lozano R. Estudio de la evolución del deterioro psicoorgánico en el anciano. Tratamiento con CDP-colina // Rev Esp Geriatr Gerontol. – 1989. – Vol. 24, suppl. 1. – Pp. 65–72.
47. Bonvicini M., Travaglini S., Lelli D., Incalzi R.A., Pedone C. Is citicoline effective in preventing and slowing down dementia? – A systematic review and a meta-analysis // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (2). – Art. 386. – https://doi.org/10.3390/nu15020386

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 15–22.
DOI: 10.48612/psyph/vzrn-d998-u6u8

Обсессивно-компульсивная симптоматика у наркопотребителей: результаты кросс-секционного онлайн-исследования

И.А. Федотов[1], Д.И. Шустов[1], А.В. Марков[2], А.В. Егоричева[1]

[1] *ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия*

[2] *ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема употребления наркотических средств (НС) сохраняет свою актуальность, в том числе по причине частой встречаемости коморбидности аддикций и других психических расстройств.

Цель данного исследования — изучение клинических и личностно-психологических особенностей наркопотребителей в зависимости от степени выраженности обсессивно-компульсивной симптоматики.

Материалы и методы. В обсервационное кросс-секционное исследование с помощью онлайн-опроса было включено 129 наркопотребителей (67 женщин со средним возрастом 28 лет и 62 мужчины со средним возрастом 30,5 лет). В анонимной анкете были представлены вопросы о социально-демографическом статусе, симптомах наркопотребления, скрининг-тест на употребление наркотиков и психотропных веществ (DAST-10), русскоязычная версия шкалы обсессивно-компульсивной симптоматики МОДСЛИ (MOCI) и Мини-СМИЛ (русскоязычная адаптация сокращенной версии MMPI).

Результаты. По тесту MOCI выборка была поделена на две подгруппы: 61 респондент (47,3 %) получил более 12 баллов по MOCI и был отнесен в группу «Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) +», 68 человек (52,7 %) получили менее 12 баллов и были отнесены в группу «ОКР–». Обнаружено, что подгруппа «ОКР+» статистически значимо чаще предпочитала галлюциногены (13,2 % против 3,3 %, $p = 0,03$) и имела более высокие показатели по тесту на риск употребления наркотиков (7,1 [6,5; 7,7] баллов против 6,3 [5,7; 6,9] баллов, $p = 0,05$). Между показателями теста MOCI и DAST-10 выявлена положительная статистически значимая корреляция ($r = 0,198$, $p = 0,02$). Респонденты группы «ОКР–» имели более высокие показатели амбициозности (p = 0,03) и оригинальности/своеобразия ($p = 0,01$) в своих личностных проявлениях по Мини-СМИЛ. В зависимости от причинно-временной связи между наркопотреблением и появлением обсессивно-компульсивной (ОК) симптоматики группа «ОКР+» была поделена на две подгруппы: с «первичным ОКР» ($n = 38$) и «вторичным ОКР» ($n = 23$). Значимых клинико-психологических различий между данными подгруппами выявлено не было. Чаще всего вторичная ОК-симптоматика возникала после употребления смеси различных НС (43,2 %) или психостимуляторов (30,4 %). У 1/4 респондентов она имела кратковременный характер и в течение двух недель исчезала, а у 3/4 сохранялась на длительное время. В дискуссионной части работы описаны основные подходы и сложности дифференцированной терапии.

Заключение. Наркопотребители с клинически значимыми проявлениями ОКР по сравнению с наркопотребителями с низким уровнем ОК-симптоматики, вероятно, более склонны к рискованному употреблению НС, чаще употребляют галлюциногены и в личностном профиле имеют более низкие показатели по шкалам амбициозности и оригинальности. Выраженность ОК-симптоматики положительно связана с риском наркопотребления. Вторичное ОКР появляется чаще всего после употребления смеси различных НС или психостимуляторов: у 1/4 части респондентов симптомы имеют кратковременный характер и разрешаются самостоятельно, а 3/4 — переходят в форму хронического ОКР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наркотические средства, наркомания, обсессивно-компульсивное расстройство, ОКР, коморбидность

КОНТАКТЫ: Федотов Илья Андреевич, ilyafdtv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2791-7180
Шустов Дмитрий Иванович, dmitri_shustov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7803-3388
Марков Александр Викторович, a.markoff80@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3905-6453
Егоричева Анастасия Васильевна, aegoricheva@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-1004-0471

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Федотов И.А., Шустов Д.И., Марков А.В., Егоричева А.В. Обсессивно-компульсивная симптоматика у наркопотребителей: результаты кросс-секционного онлайн-исследования // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 15–22. — DOI: 10.48612/psyph/vzrn-d998-u6u8

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obsessive-Compulsive Symptoms in Drug Users: Results of a Cross-Sectional Online Survey

I.A. Fedotov[1], D.I. Shustov[1], A.V. Markov[2], A.V. Egoricheva[1]

[1] *Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia*

[2] *OOO "ABA-PITER", Saint-Petersburg, Russia*

SUMMARY

Background. The issue of narcotic drug (ND) abuse remains highly relevant, particularly due to the frequent comorbidity between substance use disorders and other psychiatric conditions. This study aimed to explore the clinical and psychological characteristics of drug users in relation to the severity of their obsessive-compulsive symptoms.

Materials and methods. The study included 129 drug users (67 women, mean age 28 years; 62 men, mean age 30.5 years) in an observational cross-sectional design using an online survey. The anonymous questionnaire collected data on sociodemographic characteristics, symptoms of drug use, the Drug and Substance Abuse Screening Test (DAST-10), the Russian-language version of the MODSLY Obsessive-Compulsive Symptomatology Scale (MOCI) and the Mini-SMIL (MMPI adaptation in Russian).

Results. The sample was divided into 2 groups according to the MOCI test: 61 respondents (47.3 %) scored more than 12 on the MOCI and were assigned to the 'Obsessive-compulsive disorder (OCD)+' group and 68 individuals (52.7 %) scored less than 12 and were assigned to the 'OCD-' group. The 'OCD+' group was found to be statistically significantly more likely to use hallucinogens (13.2 % vs. 3.3 %, $p = 0.03$) and had higher scores on the drug risk test (7.1 [6.5; 7.7] points vs. 6.3 [5.7; 6.9] points, $p = 0.05$). A positive statistically significant correlation was found between MOCI and DAST-10 tests scores ($r = 0.198$, $p = 0.02$). Respondents from the 'OCD-' group had more ambitiousness ($p = 0.03$) and more originality/uniqueness ($p = 0.01$) in their personality manifestations according to the Mini-SMIL. Depending on the time relationship between drug use and the onset of obsessive-compulsive (OC) symptoms, the 'OCD+' group was divided into 2 subgroups: with 'primary OCD' ($n = 38$) and 'secondary OCD' ($n = 23$). No significant clinical and psychological differences were found between these subgroups. Most often secondary OC symptoms occurred after the use of a combination of various ND (43.2 %) or stimulants (30.4 %), and in 1/4 of respondents they were of short-term duration and disappeared within 2 weeks, while in 3/4 they persisted for a long time. The main approaches and difficulties of differential therapy are discussed.

Conclusion. Drug users with clinically significant manifestations of OCD, compared to drug users with low levels of OC-symptoms, are probably more prone to risky use of psychoactive substances, more frequently use hallucinogens, and in their personality profile have lower scores on the scales of ambition and originality. The severity of OCD symptomatology was positively associated with the risk of drug use. Secondary OCD appears most commonly develops following consumption of a combination of different ND and isolated use of stimulants: in 1/4 of respondents the symptoms are short-term and tend to self-resolve, and 3/4 of respondents develop chronic OCD.

KEYWORDS: narcotic drugs, drug addiction, obsessive-compulsive disorder, OCD, comorbidity

CONTACTS: Fedotov Ilya Andreevich, ilyafdtv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2791-7180
Shustov Dmitry Ivanovich, dmitri_shustov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7803-3388
Markov Alexander Viktorovich, a.markoff80@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3905-6453
Egoricheva Anastasia Vasilievna, aegoricheva@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-1004-0471

CITATION: Fedotov I.A., Shustov D.I., Markov A.V., Egoricheva A.V. Obsessive-compulsive symptoms in drug users: results of a cross-sectional online survey // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 15–22. — DOI: 10.48612/psyph/vzrn-d998-u6u8 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Наркопотребление остается одной из проблем, приоритетных для здравоохранения большинства стран мира, причем в последние годы преимущественно растет число пациентов, употребляющих психостимуляторы [1]. В России данная тенденция связана в основном с ростом числа пациентов с выявленными в биопробах синтетическими катинонами [2–4].

В проведенном нами ранее систематическом обзоре литературы было показано, что употребление амфетамина повышает риск возникновения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) приблизительно в 4 раза, употребление кокаина — 2,5 раза, причем наличие дополнительной коморбидности по другим психическим расстройствам еще больше увеличивает этот риск. Предполагается, что ОКР и аддикции имеют общие механизмы формирования, что делает возникновение ОКР у наркопотребителей нередким явлением [5]. При этом данные о влиянии других классов наркотических средств (НС) на возникновение ОКР единичны, не хватает сравнительных исследований клинических и психологических особенностей пациентов со случаями, когда ОКР возникло до начала наркопотребления, и случаев дебюта ОКР, спровоцированного приемом НС.

В последние годы для анализа сведений о влиянии НС на различные сферы жизни наркопотребителей стали использовать анонимное онлайн-анкетирование. Такой дизайн исследований помогает преодолеть стигматизацию, неоткровенность наркопотребителей и расширить охват аудитории, заинтересованной во взаимодействии с исследователями [6–8]. Добавление в список вопросов шкал лжи позволяет повысить валидность получаемых таким образом ответов респондентов [9–11].

Цель работы — изучение клинических и личностно-психологических особенностей наркопотребителей в зависимости от степени выраженности обсессивно-компульсивной (ОК) симптоматики.

Материалы и методы

Исследование является обсервационным кросс-секционным с использованием методов онлайн-опроса. Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 12.09.2022), включено в утвержденный план научно-исследовательских работ.

Для сбора ответов исследователи распространяли приглашения к участию на интернет-форумах и в чатах для лиц, проходящих лечение и реабилитацию по поводу наркопотребления. Всего в период

с сентября 2024 по февраль 2025 г. приглашение было предложено опубликовать на 45 онлайн-платформах, которые относились к действующим реабилитационным центрам и группам само- и взаимопомощи. Прошли модерацию и были опубликованы 23 приглашения. За указанный период был зарегистрирован 151 анонимный ответ от респондентов. В выбранном дизайне исследования невозможно точно охарактеризовать регион проживания респондентов.

Критерии включения: 1) добровольное согласие на участие в анонимном исследовании; 2) указание в ответах на употребление НС.

Критерии исключения: 1) неполное заполнение предложенной анкеты; 2) показатели по шкале L (шкале лжи) в тесте Мини-СМИЛ более 3 баллов, что говорит о неискренности респондента.

Для оценки социально-демографических параметров в анкету были включены вопросы про пол, возраст, уровень образования и семейное положение. Для оценки общего клинического статуса присутствовали вопросы о возрасте начала употребления наркотиков, траектории наркопотребления («Какие группы наркотиков пробовали употреблять?») и о предпочитаемом классе НС. Оценка тяжести наркопотребления осуществлялась по скрининг-тесту на употребление наркотиков и психотропных веществ (DAST-10) [12]. По сумме баллов проводилось ранжирование степени рискованности наркопотребления: 0 баллов — нет риска, 1–2 балла — низкий уровень риска, 3–5 баллов — средний уровень риска, 6–8 баллов — существенный уровень риска, 9–10 баллов — тяжелый уровень риска. Выбранный дизайн исследования не представлял возможным установление точного клинического диагноза, потому в исследовании есть только заключения о степени риска наркопотребления. Косвенно можно предположить, что, поскольку приглашение распространялось через группы реабилитационных центров и само- и взаимопомощи для наркозависимых, преимущественно в исследование были включены лица с наркопотреблением, которое достигло социально значимых последствий. Скорее всего, оно соответствовало критериям «Употребление с вредными последствиями» или «Синдром зависимости».

Оценку степени выраженности ОК-симптоматики проводили по русскоязычной версии шкалы обсессивно-компульсивной симптоматики МОДСЛИ (MOCI) [13]. При сумме баллов 12 и более делали заключение о высоком риске наличия ОКР. Также респондентам задавали вопрос о наличии причинно-временной связи между появлением симптомов ОКР и употреблением НС.

Личностно-психологический профиль оценивали по методике Мини-СМИЛ, которая является русскоязычной адаптацией сокращенной версии MMPI [14].

Из 151 полученной анкеты в исследование было включено 129, 14 заполненных анкет (9,3 %) были исключены, так как в них респонденты указывали только на употребление алкоголя без других НС, еще 9 анкет (6,0 %) были исключены, поскольку в них был повышен показатель по шкале лжи (L) в Мини-СМИЛ, в связи с чем данным ответам невозможно было доверять.

Статистический анализ проводили в программе MedCalc (©MedCalc Software Ltd.). Нормальность распределения проверяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Нормальные распределения представлены в виде «Среднее значение (среднеквадратическое отклонение)», отличные от нормального распределения — в виде «Среднее значение [95%-ный доверительный интервал для среднего]» для непрерывных переменных или «Медиана [95%-ный доверительный интервал для медианы]» для целочисленных переменных. Сравнение двух переменных с нормальным распределением выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента, двух независимых переменных с отличным от нормального распределением — по критерию Манна — Уитни, категориальных переменных — с помощью построения таблиц сопряженности и использования критерия χ^2 или с помощью точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Статистическую значимость различий принимали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

1. Общее описание выборки респондентов

Из 129 включенных в анализ респондентов было 67 женщин со средним возрастом 28,0 [26,1; 29,8] лет и 62 мужчины со средним возрастом 30,5 [28,3; 32,7] лет. Различия между мужчинами и женщинами по уровню образования и семейному статусу не достигли статистически значимого уровня (p = 0,08 и p = 0,96 по критерию χ^2 соответственно). Средний возраст начала употребления НС составил 17,6 [16,7; 18,5] лет, при этом также отсутствовали гендерные различия (p = 0,59 по критерию Манна — Уитни). Если учесть средний возраст респондентов на момент опроса, то можно считать, что средняя длительность наркопотребления составила более 10 лет.

При исследовании траектории наркопотребления выявлено, что 37 человек (28,7 %) употребляли опиоиды, 110 (85,3 %) — природные каннабиноиды, 46 (35,7 %) — синтетические каннабиноиды («спайсы»), 33 (25,6 %) — кокаин, 78 (60,5 %) — психостимуляторы (амфетаминового ряда и синтетические катиноны), 70 (54,3 %) — галлюциногены, 16 (12,4 %) — ингаляционные вещества. Большинство респондентов описали, что после периода проб различных препаратов остановились на одной группе, которая стала для них предпочтительной: для 16 человек (12,4 %) это опиоиды, для 40 (31,0 %) — природные каннабиноиды, для одного (0,8 %) — синтетические каннабиноиды («спайсы»), для еще одного (0,8 %) — кокаин, для 57 (44,2 %) — психостимуляторы (амфетаминового ряда и синтетические катиноны), для 11 (8,5 %) — галлюциногены и для 3 (2,3 %) — алкоголь.

По тесту DAST-10 средняя степень тяжести наркопотребления оценивалась в 6,7 [6,3; 7,1] баллов, что соответствовало существенному уровню риска. Гендерных различий выявлено не было (p = 0,5 по тесту Манна — Уитни).

2. Разделение общей выборки на группы с высокой и низкой представленностью ОК–симптоматики, сравнение этих групп

Средний балл по тесту MOCI во всей выборке составил 11,3 [10,4; 12,3], что близко к разграничительному для данной методики показателю в 12 баллов. Эти высокие показатели ожидаемы, поскольку в опрос изначально приходили респонденты, которых привлекало описание темы исследования, потому большинство из них имели ОК-симптоматику разной степени выраженности. В итоге 61 респондент (47,3 %) получил более 12 баллов по MOCI и был отнесен в группу «ОКР+» и 68 человек (52,7 %) — в группу «ОКР–». Такое ровное распределение всех респондентов, скорее всего, служит проявлением стремления этой переменной к нормальному распределению и хорошей адаптации методики MOCI на российской популяции (см. рисунок).

Далее был проведен сравнительный анализ групп «ОКР+» и «ОКР–» (см. таблицу).

В проведенном сравнении выявлено, что группы наркопотребителей с низким и высоким риском ОКР по шкале MOCI имеют схожие социально-демографические показатели, следовательно, наличие ОК-симптоматики не оказывает значительного влияния на социальное функционирование пациентов. При этом при сравнении клинических показателей наркопотребления выявлено, что наличие высокого риска ОКР (группа «ОКР+») статистически значимо повышало риск опасного употребления НС. Между показателями по тесту MOCI и показателями теста на риск наркопотребления DAST-10 обнаружена положительная статистически значимая корреляция (r = 0,198 [0,03; 0,36], p = 0,02).

В процессе анализа траектории проб НС на протяжении жизни и наиболее предпочитаемого НС между группами обнаружены схожие пропорции:

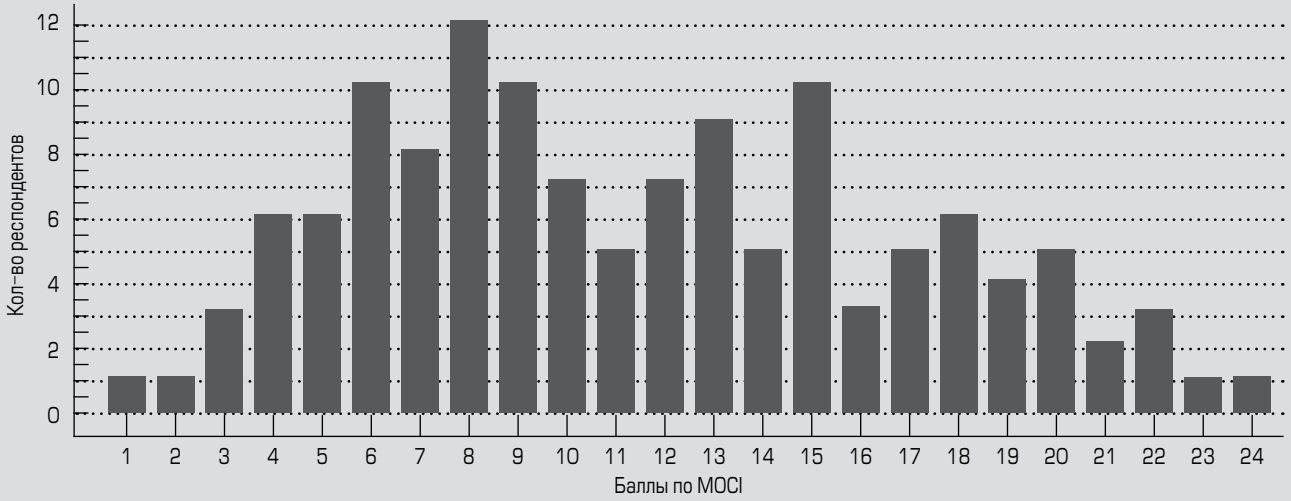


Рисунок. Распределение суммарного балла по тесту MOCI среди всех респондентов
Figure. *The distribution of total MOCI test score among all respondents*

Таблица. Сравнение групп высокого и низкого риска выявления ОКР
Table. *The comparison of high and low risk of OCD groups*

Показатель		Группа «ОКР+» (n = 61)	Группа «ОКР–» (n = 68)	Статистическая значимость различий (p)
Социально-демографические показатели				
Пол	Мужчины	25 (41,0 %)	37 (54,4 %)	0,13
	Женщины	36 (59,0 %)	31 (55,6 %)	
Средний возраст (лет)		28,2 [26,0; 30,4]	30,0 [28,1; 32,0]	0,14
Уровень образования	Не окончил школу	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)	–
	Окончил 9 классов	8 (13,1 %)	7 (10,3 %)	0,78
	Окончил 11 классов	19 (31,1 %)	16 (23,5 %)	0,42
	Средне-специальное образование	16 (26,2 %)	15 (22,1 %)	0,83
	Высшее образование	18 (38,3 %)	29 (42,6 %)	0,15
Семейный статус	В браке	19 (31,1 %)	27 (39,7 %)	0,31
	Холост	42 (68,9 %)	41 (60,3 %)	

Окончание таблицы

Показатель		Группа «ОКР+» (*n* = 61)	Группа «ОКР–» (*n* = 68)	Статистическая значимость различий (*p*)
Клинические показатели наркопотребления				
Средний возраст начала наркопотребления (лет)		17,7 [16,3; 19,0]	17,5 [16,4; 18,7]	0,71
Средний балл по шкале DAST-10		**7,1 [6,5; 7,7]**	**6,3 [5,7; 6,9]**	**0,05***
Группы НС, которые употреблялись на протяжении всей жизни	Опиоиды	16 (26,2 %)	21 (30,9 %)	0,56
	Природные каннабиноиды	52 (85,2 %)	58 (85,3 %)	0,99
	Синтетические каннабиноиды	25 (41,0 %)	21 (30,9 %)	0,23
	Кокаин	19 (31,1 %)	14 (20,6 %)	0,17
	Психостимуляторы	37 (60,7 %)	41 (60,3 %)	0,97
	Галлюциногены	28 (45,9 %)	42 (61,8 %)	0,07
	Ингаляционные вещества	7 (11,5 %)	9 (13,2 %)	0,76
Наиболее предпочитаемая группа НС	Опиоиды	8 (11,8 %)	8 (13,1 %)	1,00
	Природные каннабиноиды	20 (29,4 %)	20 (32,8 %)	1,00
	Синтетические каннабиноиды	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	–
	Кокаин	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	–
	Психостимуляторы	27 (39,7 %)	30 (49,2 %)	0,69
	Галлюциногены	**9 (13,2 %)**	**2 (3,3 %)**	**0,03***
	Алкоголь	3 (4,4 %)	0 (0,0 %)	–

* Статистически значимые различия ($p < 0,05$).

большинство респондентов после проб различных групп выбирают природные каннабиноиды или психостимуляторы. При этом в группе «ОКР+» статистически значимо чаще предпочитают употребление галлюциногенов ($p = 0,03$).

3. Сравнение подгрупп с первичной и вторичной ОК–симптоматикой по отношению к началу наркопотребления

Для уточнения связи между ОК-симптоматикой и наркопотреблением у респондентов выясняли, находят ли они причинно-следственную связь между употреблением НС и появлением у них симптомов навязчивых состояний. По итогам группа «ОКР+» была разделена на две подгруппы:

1) симптомы ОКР появились задолго до начала наркопотребления («первичное ОКР», $n = 38$) и прием НС можно рассматривать как попытку пациентов к «самолечению»;

2) ОК-симптоматика появилась после начала употребления НС («вторичное ОКР», $n = 23$).

По всем анализируемым клинико-демографическим и клиническим характеристикам, указанным в предыдущем разделе, между группами с «первичным» и «вторичным ОКР» не обнаружено статистически значимых различий. Можно сделать заключение, что факторы риска находятся в незатронутой в данном исследовании области оценок.

Среди пациентов со «вторичным ОКР» 4 человека (17,4 %) связывают появление симптоматики с употребление каннабиноидов, 7 человек (30,4 %) — с употреблением кокаина и психостимуляторов, 2 человека (8,7 %) — с опиоидами, и оставшиеся 10 человек (43,5 %) — с употреблением смеси различных НС и алкоголя. При этом 4 респондента (17,4 %) описывают появление ОК-симптоматики в течение нескольких часов после употребления НС, 2 человека (8,7 %) — в течение месяца, еще 2 человека (8,7 %) — в течение 2–3 месяцев и оставшиеся 15 человек (65,2 %) — более чем через 3 месяца после употребления ПАВ. У 5 респондентов (21,8 %) симптоматика продержалась лишь несколько часов, у 2 человек (8,7 %) — несколько дней, у 1 (4,3 %) — несколько недель, у 2 респондентов (8,7 %) — около 1 месяца и у оставшихся 13 человек (56,5 %) ОК-симптоматика сохранялась постоянно.

Таким образом, при детальном анализе респонденты описывают два клинических варианта вторичного возникновения ОК-симптоматики:

1) первый вариант представляет собой симптоматику «Обсессивно-компульсивного или сходного расстройства, вызванного воздействием НС» [15] — симптоматика возникает в течение первых часов или дней после употребления НС и держится не более 2 недель. Таких респондентов оказалось около четверти;

2) второй вариант скорее описывает дебют прогредиентного ОКР, который начинается через достаточно длительный промежуток времени после последнего употребления и длится несколько месяцев или постоянно. Такое описание представлено у оставшихся 3/4 респондентов.

В группе первого варианта развития вторичного ОКР статистически значимо чаще встречается возникновение симптоматики после употребления психостимуляторов (5 случаев против 2 случаев, $p = 0,0007$).

4. Личностно–психологические особенности респондентов

Для изучения личностно-психологических характеристик у респондентов использовалась российская адаптация методики MMPI (Мини-СМИЛ). Она позволила получить оценку личности респондента по 10 личностным шкалам, причем показатели более 3 баллов в каждой шкале свидетельствовали бы об отклонении от нормы. Обнаружены статистически значимые различия по четвертой и восьмой шкале: респонденты группы «ОКР–» имеют больше амбициозности (средний балл по шкале 4 составил 1,662 [1,367; 1,956] против 1,197 [0,925; 1,469], p = 0,03) и больше оригинальности/своеобразия (средний балл по шкале 8 составил 1,647 [1,367; 1,927] против 1,148 [0,896; 1,399], p = 0,01) в своих личностных проявлениях. При этом все показатели не превышают 3 баллов, потому укладываются в нормативный диапазон значений. При сравнении групп с «первичным» и «вторичным ОКР» значимых различий не обнаружено, показатели по всем шкалам Мини-СМИЛ были меньше трех.

Обсуждение

Представленные результаты показывают, что ОК-симптоматика является нередкой находкой при нацеленном анализе психического статуса наркопотребителей. Чаще всего она связана с употреблением психостимуляторов и кокаина, но, возможно, в будущем можно будет найти связи и с другими классами НС. Возможно, в рекомендации для этих категорий пациентов следует добавить скрининговые шкалы на данную симптоматику.

В зарубежных исследованиях было показано, что коморбидность синдрома зависимости от психостимуляторов и ОКР была фактором риска более низкого уровня образования у пациентов и более высокого шанса выхода на инвалидность [16]. Возможно, это влияние на функционирование проявляет себя в более позднем возрасте, поэтому на нашей выборке себя не проявило.

Наличие лишь небольшого количества значимых различий между пациентами с «ОКР+» и «ОКР–», а также между «первичным» и «вторичным ОКР» соответствуют данным о незначительных дифференцирующих признаках по другим исследованиям [17, 18]. Это наблюдение ставит вопрос о поиске потенциальных биомаркеров для дифференциации дебюта ОКР на фоне наркопотребления и вызванного воздействием НС (а потому краткосрочного и саморазрешающегося) ОКР, как это было сделано, например, для индуцированных кокаином депрессий [19–21].

В большинстве работ об ОКР и наркопотреблении внимание уделяется кокаину и психостимуляторам, которые благодаря своим механизмам действия могут провоцировать недостаточную нейромедиаторную активность катехоламинов. По имеющимся у нас данным, немалый процент заинтересовавшихся опросом составляли люди с предпочтительным употреблением опиоидов (12,4 %) и галлюциногенов (8,5 %). Эмпирически их влияние на ОК-симптоматику еще предстоит уточнить.

Активно обсуждаемым остается вопрос о подходах к терапии хронического ОКР, которое возникает в коморбидной связи с употреблением НС. Применение рекомендуемых при лечении ОКР антидепрессантов [22] в такой ситуации показано только на стадии стойкой ремиссии аддикции, пациента важно информировать о строгой стадийности терапии в таких случаях. При невозможности достижения стойкой ремиссии и высокого риска срыва назначение серотонинэргических препаратов приводит к повышенному риску возникновения серотонинового синдрома [23], поскольку НС с психостимулирующим эффектом также повышают высвобождение катехоламинов и действуют синергически [24]. Для синтетических НС уже описаны серии случаев серотонинового синдрома после их употребления [25]. Замена антидепрессантов транквилизаторами также вызывает опасения из-за повышенного риска возникновения лекарственной аддикции у данной категории пациентов. Потому наиболее безопасными подходами к терапии следует считать немедикаментозные методы и в первую очередь психотерапию в комплексе с физиотерапией и физическими упражнениями. Она должна отличаться от стандартной психотерапии ОКР добавлением специальных интервенций, направленных на повышение мотивации к лечению и поддержание ремиссии. Использование онлайн-канала связи с наркопотребителями может помочь выявлению наиболее мотивированных пациентов с достаточным критическим отношением к своему состоянию. Возможно, для данной когорты пациентов перспективным является разработка чат-ботов и других программных терапевтических продуктов.

Ограничения исследования

Обращает на себя внимание достаточно молодой возраст набранных респондентов (до 35 лет) и высокая доля лиц с высшим образованием (около 1/3). Это является, по-видимому, особенностями примененного дизайна исследования в виде онлайн-опроса: на приглашение отвечают достаточно социализированные и имеющие мотивацию к опросу наркопотребители, а наиболее тяжелые формы аддиктивной патологии не попадают в набор. Это ограничение сужает интерпретацию всех полученных результатов. Однако в такое исследование могут быть включены респонденты, которые уже редко появляются в клинических и реабилитационных учреждениях в связи с хорошим уровнем функционирования.

Также, поскольку исследование проводилось только на основе анонимного онлайн-опроса, не представляется возможным судить о точном клиническом диагнозе, а можно говорить только лишь о выраженности симптоматики.

Высокая частота встречаемости употребления НС из группы галлюциногенов противоречит официальной статистике, что может быть связано с неточностью определения употребляемых веществ наркопотребителями, что требует объективной верификации в дальнейшем.

Заключение

Наркопотребители с клинически значимыми проявлениями ОКР по сравнению с наркопотребителями с низким уровнем ОК-симптоматики, вероятно, более склонны к рискованному употреблению НС, чаще предпочитают галлюциногены и в личностном профиле имеют более низкие показатели по шкалам амбициозности и оригинальности. Можно предположить, что выраженность ОК-симптоматики положительно связана с риском наркопотребления. При этом вторичное ОКР появляется чаще всего после употребления смеси различных НС или психостимуляторов: у 1/4 части респондентов симптомы имеют кратковременный характер и разрешаются самостоятельно, а 3/4 переходят в форму хронического ОКР.

В качестве терапии пациентов с синдромом зависимости от НС и ОКР, скорее всего, фармакологические стратегии терапии с использованием антидепрессантов подходят только для пациентов со стабильной ремиссией, для остальных более предпочтительны нефармакологические стратегии по причине высокого риска серотонинового синдрома.

Благодарности

Авторы благодарят проф. Наталию Николаевну Петрову (СПбГУ), Алексея Лахова (Санкт-Петербургский благотворительный фонд «Гуманитарное действие») и Общество анонимных наркоманов за помощь в распространении приглашения.

ЛИТЕРАТУРА

1. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2024. – Vienna: United Nations publications, 2024. – 82 p.
2. Шпорт С.В., Клименко Т.В., Шмуклер А.Б. и др. Социально-экономическое бремя психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя и наркотиков // Российский психиатрический журнал. – 2024. – № 2. – С. 4–19.
3. Шпорт С.В., Клименко Т.В., Киржанова В.В. Медицинские аспекты наркоситуации в российской Федерации в 2019–2023 гг. // Вопросы наркологии. – 2024. – Т. 36, № 3. – С. 5–21.
4. Шитов Е.А., Киселев Д.Н., Шустов Д.И. Краткий обзор проблемы «двойного диагноза» (сочетание психических расстройств и расстройств зависимости от психоактивных веществ) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 100–105. – https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20092100-105
5. Федотов И.А., Володин Б.Ю., Новиков В.В. и др. Обсессивно-компульсивное расстройство, вызванное воздействием психостимуляторов, синтетических катинонов или кокаина: систематический обзор // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 6. – С. 398–407. – https://doi.org/10.33920/med-01-2306-02
6. Więckiewicz G., Smardz J., Wieczorek T. et al. Patterns of synthetic cathinones use and their impact on depressive symptoms and parafunctional oral behaviors // Psychiatria Polska. – 2020. – Vol. 1. – Pp. 1–19. – https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/115170
7. Newman M., Denton G., Walker T. et al. The experience of using synthetic cannabinoids: A qualitative analysis of online user self-reports // European Psychiatry. – 2016. – Vol. 33 (S1). – Pp. S309–S310. – https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1059
8. Lamy F.R., Daniulaityte R., Nahhas R.W. et al. Increases in synthetic cannabinoids-related harms: Results from a longitudinal web-based content analysis // The International Journal on Drug Policy. – 2017. – Vol. 44 (1). – Pp. 121–129. – 10.1016/j.drugpo.2017.05.007
9. Бохан Н.А. Параноидная шизофрения и зависимость от синтетических каннабиноидов. – Томск: Интегральный переплет, 2024. – 252 с.
10. Федотов И.А., Кватрон Д., Шустов Д.И. Индуцированные наркотическими веществами психозы и шизофрения: точки соприкосновения // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 593–604. – https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284593-604
11. Федотов И.А., Володин Б.Ю., Новиков В.В. и др. Особенности клиники, соматических осложнений, подходов к терапии и исходов при делирии, вызванном воздействием синтетических каннабиноидов: систематический обзор // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 467–479. – https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ259737
12. Skinner H., Samadi Sh., Khan Sh. B., Crowley L. The Drug Abuse Screening Test (DAST): First 40 years and future developments // Canadian Journal of Addiction. – 2024. – Vol. 15 (4). – Pp. 6–13. – https://doi.org/10.1097/cxa.0000000000000222
13. Карпов Д.С., Карпова М.С., Попова С.П. и др. Валидация русскоязычной версии шкалы обсессивно-компульсивной симптоматики МОДСЛИ (MOCI) на популяционной и клинических выборках // Консультативная психология и психотерапия. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 21–41. – https://doi.org/10.17759/cpp.2022300303
14. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности (СМИЛ). – М.: Боргес, 2008. – 190 с.
15. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. – М.: КДУ, Университетская книга, 2021. – 432 с.
16. Toftdahl N. G., Nordentoft M., Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: A nationwide Danish population-based study // Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. – 2016. – Vol. 51 (1). – Pp. 129–140. – https://doi.org/10.1007/s00127-015-1104-4

REFERENCES

1. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2024. – Vienna: United Nations publications, 2024. – 82 p.
2. Shport S.V., Klimenko T.V., Shmukler A.B. i dr. Social'no-jekonomicheskoe bremja psihicheskih rasstrojstv i rasstrojstv povedenija, svjazannyh s upotrebleniem alkogolja i narkotikov // Rossijskij psihiatricheskij zhurnal. – 2024. – № 2. – S. 4–19.
3. Shport S.V., Klimenko T.V., Kirzhanova V.V. Medicinskie aspekty narkosituacii v rossijskoj Federacii v 2019–2023 gg. // Voprosy narkologii. – 2024. – T. 36, № 3. – S. 5–21
4. Shitov E.A., Kiselev D.N., Shustov D.I. Kratkij obzor problemy «dvojnogo diagnoza» (sochetanie psihicheskih rasstrojstv i rasstrojstv zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv) // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. – 2009. – T. 17, № 2. – C. 100–105. – https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20092100-105
5. Fedotov I.A., Volodin B.Ju., Novikov V.V. i dr. Obsessivno-kompul›sivnoe rasstrojstvo, vyzvannoe vozdejstviem psihostimuljatorov, sinteticheskih katinonov ili kokaina: sistematicheskij obzor // Vestnik nevrologii, psihiatrii i nejrohirurgii. – 2023. – № 6. – S. 398–407. – https://doi.org/10.33920/med-01-2306-02
6. Więckiewicz G., Smardz J., Wieczorek T. et al. Patterns of synthetic cathinones use and their impact on depressive symptoms and parafunctional oral behaviors // Psychiatria Polska. – 2020. – Vol. 1. – Pp. 1–19. – https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/115170
7. Newman M., Denton G., Walker T. et al. The experience of using synthetic cannabinoids: A qualitative analysis of online user self-reports // European Psychiatry. – 2016. – Vol. 33 (S1). – Pp. S309–S310. – https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1059
8. Lamy F.R., Daniulaityte R., Nahhas R.W. et al. Increases in synthetic cannabinoids-related harms: Results from a longitudinal web-based content analysis // The International Journal on Drug Policy. – 2017. – Vol. 44 (1). – Pp. 121–129. – 10.1016/j.drugpo.2017.05.007
9. Bohan N.A. Paranoidnaja shizofrenija i zavisimost' ot sinteticheskih kannabinoidov. – Tomsk: Integral'nyj pereplet, 2024. – 252 s.
10. Fedotov I.A., Kvatron D., Shustov D.I. Inducirovannye narkoticheskimi veshhestvami psihozy i shizofrenija: tochki soprikosnovenija // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova. – 2020. – T. 28, № 4. – C. 593–604. – https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284593-604
11. Fedotov I.A., Volodin B.Ju., Novikov V.V. i dr. Osobennosti kliniki, somaticheskih oslozhnenij, podhodov k terapii i ishodov pri delirii, vyzvannom vozdejstviem sinteticheskih kannabinoidov: sistematicheskij obzor // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. – 2023. – T. 31, № 3. – S. 467–479. – https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ259737
12. Skinner H., Samadi Sh., Khan Sh. B., Crowley L. The Drug Abuse Screening Test (DAST): First 40 years and future developments // Canadian Journal of Addiction. – 2024. – Vol. 15 (4). – Pp. 6–13. – https://doi.org/10.1097/cxa.0000000000000222
13. Karpov D.S., Karpova M.S., Popova S.P. i dr. Validacija russkojazychnoj versii shkaly obsessivno-kompul'sivnoj simptomatiki MODSLI (MOCI) na populjacionnoj i klinicheskih vyborkah // Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija. – 2022. – T. 30, № 3. – S. 21–41. – https://doi.org/10.17759/cpp.2022300303
14. Sobchik L.N. Standartizirovannyj mnogofaktornyj metod issledovanija lichnosti (SMIL). – M.: Borges, 2008. – 190 s.
15. MKB-11. Glava 06. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva i narushenija nejropsihicheskogo razvitija. Statisticheskaja klassifikacija. – M.: KDU, Universitetskaja kniga, 2021. – 432 s.
16. Toftdahl N. G., Nordentoft M., Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: A nationwide Danish population-based study // Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. – 2016. – Vol. 51 (1). – Pp. 129–140. – https://doi.org/10.1007/s00127-015-1104-4

17. Shakeri J., Farnia V., Karimi A.R. et al. The prevalence and clinical features of amphetamine-induced obsessive compulsive disorder // Drug and Alcohol Dependence. – 2016. – Vol. 160 (1). – Pp. 157–162.

18. Crum R.M., Anthony J.C. Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: A prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys // Drug and Alcohol Dependence. – 1993. – Vol. 31 (3). – Pp. 281–295. – https://doi.org/10.1016/0376-8716(93)90010-N

19. Fonseca F., Mestre-Pinto J.I., Rodríguez-Minguela R. et al. BDNF and cortisol in the diagnosis of cocaine-induced depression // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 836771. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.836771

20. García-Marchena N., Barrera M., Mestre-Pintó J.I. et al. Inflammatory mediators and dual depression: Potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use disorders // PLOS ONE. – 2019. – Vol. 14 (3). – e0213791. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213791

21. Keller B., Mestre-Pinto J.I., Álvaro-Bartolomé M. et al. A biomarker to differentiate between primary and cocaine-induced major depression in cocaine use disorder: The role of platelet iras/nischarin (I1-imidazoline receptor) // Frontiers in Psychiatry. – 2017. – Vol. 8. – Art. 258. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00258

22. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии обсессивно-компульсивного расстройства. // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 4–14.

23. Михеенкова Н.М., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Серотониновый синдром: клиника, патофизиология и терапия // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 53–63. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.90.61.006

24. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 2–35. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828

25. Schifano F., Chiappini S., Miuli A. et al. New psychoactive substances (NPS) and serotonin syndrome onset: A systematic review // Exp Neurol. – 2021. – Vol. 339. – Art. 113638. – https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113638

17. Shakeri J., Farnia V., Karimi A.R. et al. The prevalence and clinical features of amphetamine-induced obsessive compulsive disorder // Drug and Alcohol Dependence. – 2016. – Vol. 160 (1). – Pp. 157–162.

18. Crum R.M., Anthony J.C. Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: A prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys // Drug and Alcohol Dependence. – 1993. – Vol. 31 (3). – Pp. 281–295. – https://doi.org/10.1016/0376-8716(93)90010-N

19. Fonseca F., Mestre-Pinto J.I., Rodríguez-Minguela R. et al. BDNF and cortisol in the diagnosis of cocaine-induced depression // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 836771. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.836771

20. García-Marchena N., Barrera M., Mestre-Pintó J.I. et al. Inflammatory mediators and dual depression: Potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use disorders // PLOS ONE. – 2019. – Vol. 14 (3). – e0213791. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213791

21. Keller B., Mestre-Pinto J.I., Álvaro-Bartolomé M. et al. A biomarker to differentiate between primary and cocaine-induced major depression in cocaine use disorder: The role of platelet iras/nischarin (I1-imidazoline receptor) // Frontiers in Psychiatry. – 2017. – Vol. 8. – Art. 258. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00258

22. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm biologicheskoj terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstrojstva. // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2013. – № 1. – S. 4–14.

23. Miheenkova N.M., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Serotoninovyj sindrom: klinika, patofiziologija i terapija // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2022. – № 2. – S. 53–63. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.90.61.006

24. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodejstvija preparatov, primenjaemyh v psihiatricheskoj praktike Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2019. – № 1. – S. 2–35. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828

25. Schifano F., Chiappini S., Miuli A. et al. New psychoactive substances (NPS) and serotonin syndrome onset: A systematic review // Exp Neurol. – 2021. – Vol. 339. – Art. 113638. – https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113638

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 23–28.
DOI: 10.48612/psyph/6rr5-31p2-nbp2

Метаболические последствия антипсихотической терапии: мнение психиатров

Е.Г. Корнетова[1], С.А. Галкин[1], И.А. Меднова[1], Т.В. Казенных[1], Т.Ю. Грачева[2], В.А. Сорокина[2], А.Н. Корнетов[1]

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

[2] *ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница», Кемерово, Россия*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Американская психиатрическая ассоциация (APA) в сотрудничестве с другими медицинскими сообществами еще в 2004 г. разработала рекомендации по мониторингу метаболического синдрома у пациентов, принимающих антипсихотики. Несмотря на эти простые рекомендации и признание психиатрами важности мониторинга метаболических нарушений, ряд исследований указывают на несоблюдение этих рекомендаций врачами, назначающими антипсихотики.

Цель исследования — изучить степень осведомленности и соблюдение психиатрами основных рекомендаций по мониторингу метаболических нарушений у пациентов, принимающих антипсихотики, а также воспринимаемые препятствия для его проведения.

Материал и методы. Был проведен анонимный опрос 70 врачей-психиатров в городах Кемерово и Томске с использованием анкеты Primary Care Providers' Views on Metabolic Monitoring of Outpatients Taking Antipsychotic Medication, разработанной для врачей первичной медицинской сети с целью оценки их отношения к препятствиям для мониторинга метаболических нарушений у пациентов и характеристики их убеждений об ответственности за проведение такого мониторинга.

Результаты. Большинство (97,1 %) врачей были хорошо осведомлены о метаболических рисках, связанных с антипсихотическими препаратами. При этом 70 % врачей были согласны с утверждением, что лица с шизофренией в большей степени, чем остальное население, подвержены риску возникновения нарушений обмена веществ. Хотя многие (40,1 %) считают, что мониторинг факторов риска метаболических нарушений является задачей именно врачей первичной медицинской сети, большинство опрошенных психиатров все же были согласны с утверждением, что данная задача входит и в их обязанности. Около половины (51,4 %) опрошенных были не согласны с утверждением, что в обязанности психиатра входит назначение препаратов для лечения метаболической дисфункции. Среди всех возможных препятствий наибольшее влияние на мониторинг, по мнению психиатров, оказывает отсутствие лекарств в их арсенале для коррекции метаболических нарушений — 18,6 %.

Заключение. Проведенный опрос врачей-психиатров в отношении мониторинга метаболических нарушений у пациентов, принимающих антипсихотики, свидетельствует о высокой степени осведомленности о побочных эффектах антипсихотической терапии и готовности сотрудничества с целью проведения скрининга. Однако основным препятствием на этом пути, по мнению психиатров, является отсутствие в их арсенале препаратов для коррекции метаболических нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опрос, мнение психиатров, шизофрения, метаболический синдром, метаболические нарушения, мониторинг

КОНТАКТЫ: Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727
Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917
Меднова Ирина Андреевна, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305
Казенных Татьяна Валентиновна, tvk151@ya.ru, ORCID: 0000-0002-6253-4644
Грачева Татьяна Юрьевна, 05-guz-kokpb@kuzdrav.ru, ORCID: 0000-0002-6989-7448
Сорокина Вероника Альбертовна, 05-guz-kokpb@kuzdrav.ru, ORCID: 0000-0003-3679-9005
Корнетов Александр Николаевич, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А., Казенных Т.В., Грачева Т.Ю., Сорокина В.А., Корнетов А.Н. Метаболические последствия антипсихотической терапии: мнение психиатров // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 23–28. — DOI: 10.48612/psyph/6rr5-31p2-nbp2

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-10088, https://rscf.ru/project/23-75-10088/

Metabolic Consequences of Antipsychotic Therapy: Psychiatrists' Opinion

E.G. Kornetova[1], S.A. Galkin[1], I.A. Mednova[1], T.V. Kazennykh[1], T.Yu. Gracheva[2], V.A. Sorokina[2], A.N. Kornetov[1]

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

[2] *Kuzbass Clinical Psychiatric Hospital, Kemerovo, Russia*

SUMMARY

Relevance. The American Psychiatric Association (APA), in collaboration with other medical societies, developed recommendations for the monitoring of metabolic syndrome in patients taking antipsychotics back in 2004. Despite these simple recommendations and recognition by psychiatrists of the importance of monitoring metabolic disorders, a number of studies indicate non-compliance with these recommendations by physicians prescribing antipsychotics.

The aim – to study the level of awareness, attitudes and compliance of psychiatrists with the basic recommendations for monitoring metabolic disorders in patients taking antipsychotics, as well as the perceived barriers to its implementation.

Material and methods. An anonymous survey of 70 psychiatrists in Kemerovo and Tomsk was conducted using the questionnaire "Primary Care Providers' Views on Metabolic Monitoring of Outpatients Taking Antipsychotic Medication", developed for primary care physicians in order to assess their attitudes toward barriers to monitoring metabolic disorders in patients and characterize their beliefs about responsibility for conducting such monitoring.

Results. The majority (97.1 %) of physicians were well aware of the metabolic risks associated with antipsychotic drugs. At the same time, 70 % of physicians agreed with the statement that individuals with schizophrenia are at higher risk of developing metabolic disorders than the rest of the population. Although many (40.1 %) believe that monitoring risk factors for metabolic disorders is the responsibility of primary care physicians, most psychiatrists surveyed still agreed that this task is part of their responsibilities. About half (51.4 %) of respondents disagreed with the statement that it is the responsibility of a psychiatrist to prescribe medications to treat elements of metabolic dysfunction. Among all possible obstacles, the greatest impact on monitoring, according to psychiatrists, is the lack of medications in their arsenal for the correction of metabolic disorders – 18.6 %.

Conclusion. A survey of psychiatrists regarding the monitoring of metabolic disorders in patients taking antipsychotics indicate a high degree of awareness of the side effects of antipsychotic therapy and a willingness to cooperate in screening. However, the main obstacle on this path, according to psychiatrists, is the lack of drugs in their arsenal to correct metabolic disorders.

KEYWORDS: survey, opinion of psychiatrists, schizophrenia, metabolic syndrome, metabolic disorders, monitoring

CONTACTS: Kornetova Elena Georgievna, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727
Galkin Stanislav Alekseevich, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917
Mednova Irina Andreevna, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305
Kazennykh Tatyana Valentinovna, tvk151@ya.ru, ORCID: 0000-0002-6253-4644
Gracheva Tatyana Yurevna, 05-guz-kokpb@kuzdrav.ru, ORCID: 0000-0002-6989-7448
Sorokina Veronica Albertovna, 05-guz-kokpb@kuzdrav.ru, ORCID: 0000-0003-3679-9005
Kornetov Alexander Nikolaevich, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

CITATION: Kornetova E.G., Galkin S.A., Mednova I.A., Kazennykh T.V., Gracheva T.Yu., Sorokina V.A., Kornetov A.N. Metabolic consequences of antipsychotic therapy: psychiatrists' opinion // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2025. – No. 3. – Pp. 23–28. – DOI: 10.48612/psyph/6rr5-31p2-nbp2 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 23-75-10088, https://rscf.ru/project/23-75-10088/

Введение

Антипсихотики являются основой лечения пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями, которыми, по статистике Всемирной организации здравоохранения, страдает не менее 34 млн человек в мире [1, 2]. Препараты данной группы широко применяются при расстройствах шизофренического спектра, тяжелых аффективных и ряде других расстройств [3–5].

С одной стороны, появление антипсихотиков позволило расширить терапевтические возможности для пациентов с психическими расстройствами. С другой — было обнаружено, что назначение антипсихотиков, особенно представителей второго поколения, тесно связано с развитием метаболических нарушений [6, 7]. Среди метаболических побочных эффектов антипсихотической терапии выделяют ожирение, гипертриглицеридемию, дислипидемию, гипергликемию, артериальную гипертензию [8, 9]. Прием антипсихотиков также значительно повышает риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, острый инфаркт миокарда и почечную недостаточность [10, 11].

Американская психиатрическая ассоциация (APA) в сотрудничестве с другими медицинскими сообществами еще в 2004 г. разработала рекомендации по мониторингу метаболического синдрома у пациентов, принимающих антипсихотики. Эти рекомендации включают базовый скрининг индекса массы тела (ИМТ), артериального давления, уровня глюкозы натощак, липидов и окружности талии перед началом приема антипсихотиков. Также рекомендуется постоянный мониторинг ИМТ (каждые три месяца), окружности талии (ежегодно), артериального давления (ежегодно), уровня глюкозы натощак (ежегодно) и липидов (каждые 5 лет или чаще, если есть клинические показания) [12]. Несмотря на эти простые рекомендации и признание психиатрами важности мониторинга метаболических нарушений, ряд исследователей указывает на несоблюдение этих рекомендаций врачами, назначающими антипсихотики [13–15].

В частности, было показано, что почти половина врачей первичной медико-санитарной помощи, работающих в государственных клиниках общественного здравоохранения США, не знали о необходимости мониторинга метаболических нарушений у пациентов [13, 15]. Эти исследования также выявили ряд препятствий для внедрения системы мониторинга метаболических нарушений, включая такие факторы, как стоимость и доступность оборудования, а также низкую приверженность самих пациентов к последующему наблюдению после выписки. В ходе опроса 4144 американских детских психиатров авторы обнаружили,

что основные принципы мониторинга метаболических нарушений не применялись на практике [16].

В Российской Федерации приказом Минздрава России от 30.06.2022 № 453н утвержден график мониторирования некоторых соматических показателей при применении антипсихотической фармакотерапии (частота мониторирования ряда показателей), который включен в справочные материалы «Клинические рекомендации. Шизофрения. Взрослые» [17]. Ранее в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ был внедрен мониторинг жирового компонента состава тела (подкожный и висцеральный жир) и биохимических параметров, связанных с метаболическими нарушениями. Мониторинг осуществляется с помощью биоимпедансного анализа, калиперометрии и лабораторных методов диагностики [18]. Мнения работников психиатрических служб в России о рекомендациях по мониторингу метаболических нарушений у пациентов остаются малоизученными, поэтому целью данного исследования было изучение степени осведомленностии соблюдения психиатрами основных рекомендаций по мониторингу метаболических нарушений у пациентов, принимающих антипсихотики, а также установление воспринимаемых препятствий для проведения скрининга.

Материал и методы

В рамках данного исследования было опрошено 70 врачей-психиатров (35 человек из «Научно-исследовательский институт психического здоровья» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск) и 35 — из ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница» (г. Кемерово)) в период с 25 февраля по 31 марта 2025 г. Данные собирали с помощью самостоятельно заполняемой анкеты (вопросник). Участие в исследовании было добровольным и анонимным.

Опрос проводился на основе анкеты Primary Care Providers' Views on Metabolic Monitoring of Outpatients Taking Antipsychotic Medication [15], разработанной для врачей первичной медицинской сети с целью оценки их отношения к препятствиям для мониторинга метаболических нарушений у пациентов и характеристики их убеждений об ответственности за проведение такого мониторинга и мерах, направленных на снижение сердечно-сосудистого риска у людей с тяжелыми психическими заболеваниями. Первый опыт применения такого опроса для врачей-психиатров представлен B. Abdulhaq et al. [19], которые адаптировали анкету с учетом культуральных особенностей и организации психиатрической службы в Иордании — стране, где проводился опрос. При этом язык оригинальной анкеты (английский) был сохранен, поскольку он является языком медицинского образования и академического медицинского профессионального общения в Иордании.

Настоящее исследование представляет результаты первого применения анкеты на русском языке в версии, адаптированной с учетом институциональных условий российского здравоохранения. Полученная анкета состоит из 19 вопросов и включает социально-демографические данные, вопросы об осведомленности о метаболических рисках, связанных с приемом антипсихотиков, мониторинге метаболических нарушений, а также о факторах, препятствующих мониторингу. Вопросы, в которых необходимо выразить свое мнение/отношение, оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта (от 1 — категорически не согласен, до 5 — полностью согласен) (см. электронное приложение по ссылке: https://psypharma.ru/prilozhenie4).

После анкетирования все данные были собраны в единую базу и проанализированы с помощью пакета программы Statistica 12.0 (StatSoft. Inc.). Перед выполнением анализа данные были проверены на предмет возможных пропущенных записей и неточностей. В ходе анализа применяли описательную статистику. Качественные переменные представлены в виде частот в абсолютных и относительных единицах — *n* (%). Метрические характеристики представлены в виде среднего и стандартного отклонения — $M \pm SD$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с поправками в 1975–2013 гг. и одобрено локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022).

Результаты

Средний возраст опрошенных лиц составил 39,6 ± 13,5 лет, большинство респондентов были женщинами (72,9 %, 51 из 70). В среднем опрошенные врачи ежемесячно принимали 62,3 ± 43,9 пациентов, в большинстве (39,3 %) случаев с диагнозом шизофрении или шизоаффективного расстройства. Почти каждому второму пациенту (47,8 %) назначали антипсихотические препараты.

Большинство (97,1 %) врачей были хорошо осведомлены о метаболических рисках, связанных с антипсихотическими препаратами. При этом 70 % врачей были согласны с утверждением, что пациенты, страдающие шизофренией, в большей степени, чем остальное население, подвержены риску возникновения нарушений обмена веществ.

Респонденты по-разному ответили на три отдельных, не взаимоисключающих вопроса о роли врачей в мониторинге факторов риска метаболических нарушений у пациентов, принимающих антипсихотики. Например, 41,4 % психиатров считали, что это является задачей врачей первичной медицинской сети. При этом 62,9 % также согласились с утверждением, что задача психиатра — проводить мониторинг метаболических нарушений только в тех случаях, когда пациенты не наблюдаются у участкового терапевта. Кроме того, 75,7 % психиатров были готовы взять на себя обязанности по мониторингу, даже если пациенты наблюдаются у участкового терапевта территориальной поликлиники.

Большинство респондентов были согласны с утверждениями о том, что в случае обнаружения у пациентов отклонений в метаболических параметрах

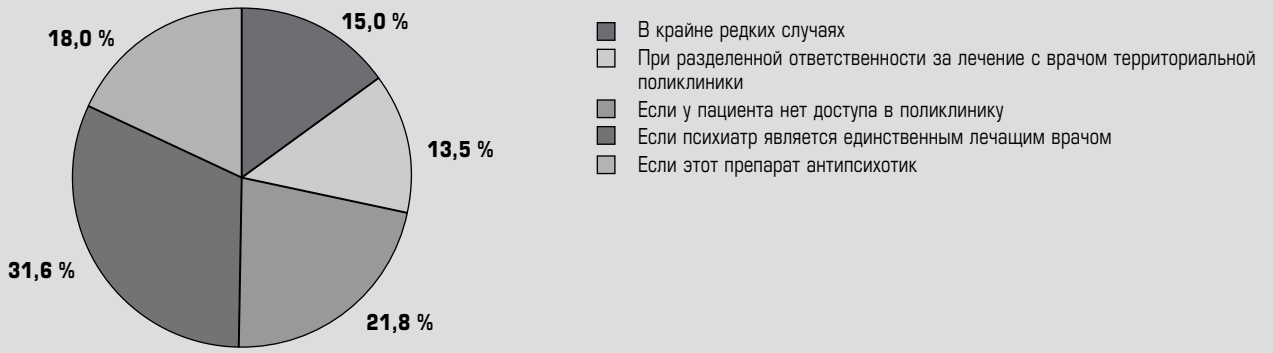


Рисунок 1. Целесообразность назначения психиатром препаратов для коррекции метаболических нарушений

Figure 1. *The expediency of prescribing drugs by a psychiatrist to correct metabolic disorders*

лечащий психиатр должен направлять пациентов к участковому терапевту (75,8 %), поддерживать связь с территориальной поликлиникой по месту жительства пациента по вопросам продолжения коррекции факторов риска метаболических нарушений (57,1 %), предоставлять пациентам литературу о метаболическом синдроме (70 %), направлять пациентов на программы снижения веса или другие групповые программы поддержки (82,9 %), а также направлять пациентов на программы по прекращению курения (75,7 %). При этом около половины (51,4 %) опрошенных были не согласны с утверждением, что в обязанности психиатра входит назначение препаратов для коррекции метаболических нарушений (рис. 1).

Рисунок 2. Препятствия для мониторинга метаболического риска, связанные с пациентами

Figure 2. *Patient-related barriers to metabolic risk monitoring*

Среди препятствий, связанных непосредственно с самими пациентами, для мониторинга на предмет метаболического риска психиатры чаще всего называли тяжесть психического расстройства — 44,2 % (рис. 2).

Среди факторов, связанных с персоналом или врачами психиатрической службы, являющихся препятствием для наблюдения за пациентами с целью мониторинга метаболического риска, чаще всего называли отсутствие лекарств для коррекции метаболических нарушений (13,7 %), бремя документооборота (12,9 %), правовую ответственность за лечение (12,3 %) и недостаточную осведомленность персонала о необходимости мониторинга (12,3 %) (рис. 3).

Среди всех возможных препятствий для мониторинга метаболических нарушений у пациентов психиатры выделяли отсутствие в своем распоряжении лекарств для их коррекции — 18,6 %. При этом 62,9 % опрошенных считают, что устранение этого барьера оказало бы ощутимое влияние на организацию мониторинга метаболических нарушений у пациентов.

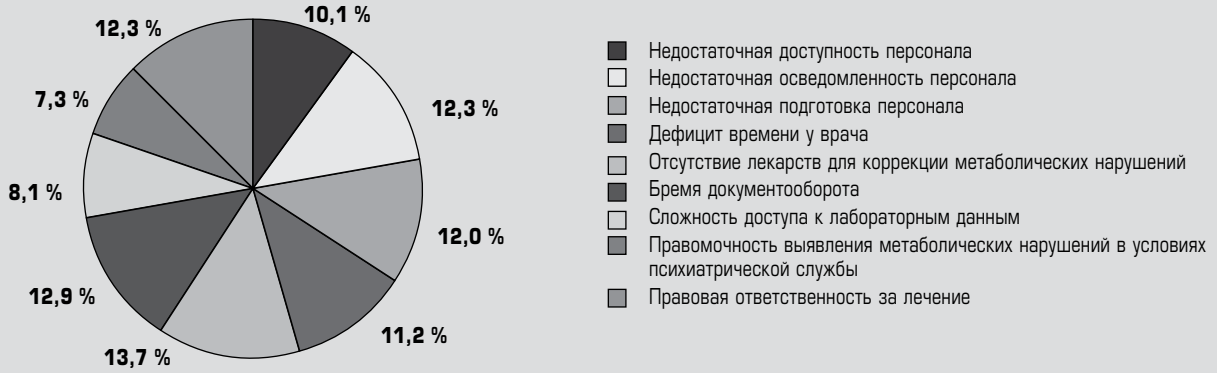


Рисунок 3. Препятствия для мониторинга метаболического риска, связанные с персоналом или врачами психиатрической службы

Figure 3. *Barriers to metabolic risk monitoring related to mental health staff or clinicians*

Обсуждение

Проведенное исследование позволило получить важную информацию о взглядах психиатров на мониторинг рисков метаболических нарушений у пациентов, принимающих антипсихотики, а также их мнение об ответственности за коррекцию данных нежелательных явлений нейролептической терапии.

Повышенная распространенность нарушений обмена веществ среди пациентов с психическими расстройствами является одной из важнейших проблем в медицине и требует объединения усилий врачей различных специальностей, а также органов здравоохранения с целью своевременного выявления и проведения профилактических и лечебных программ [6]. Опрос показал, что большинство психиатров в достаточной степени осведомлены о метаболических рисках, связанных с приемом антипсихотических препаратов. Хотя многие опрошенные (40,1 %) посчитали, что мониторинг факторов риска метаболических нарушений является задачей именно врачей первичной медицинской сети, большинство психиатров все же были согласны с утверждением, что данная задача входит и в их обязанности. Это позволяет сделать вывод об их готовности к разделению/принятию этой ответственности.

Профилактика и коррекция метаболических осложнений, вызванных приемом антипсихотических препаратов, является важным шагом в сторону улучшения качества жизни пациентов. Как показывают результаты опроса, большинство врачей были согласны с утверждениями, что лечащий психиатр должен оказывать всестороннюю поддержку таким пациентам и давать соответствующие рекомендации. Однако 51,4 % психиатров все же не были готовы назначать препараты для коррекции метаболических нарушений, поскольку считают, что это не входит в их обязанности.

По мнению респондентов, отсутствие в доступе лекарств для коррекции метаболических нарушений в условиях психиатрической службы является главным фактором, препятствующим мониторингу метаболического риска. Большинство психиатров считают, что устранение этого барьера позволило бы улучшить организацию мониторинга метаболических нарушений у пациентов. По мнению опрошенных, закупка и размещение на базе психиатрических клиник препаратов для улучшения метаболизма (ферменты, метаболики, статины, антиоксиданты и др.) могло бы решить проблему профилактики метаболических нарушений у пациентов, принимающих антипсихотики. Кроме того, возможным решением было бы более широкое использование комбинаций антипсихотических препаратов у больных шизофренией, например антипсихотиков второго поколения (в частности, оланзапина и клозапина) и арипипразола, особенно при диабете, гиперлипидемии, ожирении и метаболическом синдроме [20, 21], либо предпочтительное назначение антипсихотиков третьего поколения в качестве монотерапии уже при первом эпизоде шизофрении как препаратов, обладающих минимальным риском развития метаболических побочных эффектов [22–24].

Проведенное исследование было ограничено относительно небольшой выборкой опрошенных врачей только двух психиатрических стационаров в городах Кемерово и Томске. Тем не менее это первое исследование, проведенное в России с использованием адаптированного опросника Primary Care Providers' Views on Metabolic Monitoring of Outpatients Taking Antipsychotic Medication, характеризующее суждение врачей психиатрических стационаров.

Заключение

Анализ мнений врачей-психиатров в отношении мониторинга метаболических нарушений у пациентов, принимающих антипсихотики, свидетельствует о высокой степени осведомленности о побочных эффектах антипсихотической терапии и готовности к сотрудничеству с врачами других специальностей с целью проведения скрининга. Однако основным препятствием на этом пути, по мнению психиатров, является отсутствие в их арсенале препаратов для коррекции метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allison S., Bastiampillai T., Looi J.C. et al. The new World Mental Health Report: Believing impossible things // Australas Psychiatry. – 2023. – Vol. 31. – Pp. 182–185. – https://doi.org/10.1177/10398562231154806
2. Wu Y., Wang L., Tao M. et al. Changing trends in the global burden of mental disorders from 1990 to 2019 and predicted levels in 25 years // Epidemiol Psychiatr Sci. – 2023. – Vol. 32. – e63. – https://doi.org/10.1017/S2045796023000756
3. Медведев В.Э. Применение антипсихотиков в реальной клинической практике в России (по результатам программы EPIDEMICUS) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – № 1. – С. 24–33. – https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-1-24-33
4. Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic drugs: A concise review of history, classification, indications, mechanism, efficacy, side effects, dosing, and clinical application // Am J Psychiatry. – 2024. – Vol. 181. – Pp. 865–878. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738
5. Garakani A., Freire R.C., Buono F.D. et al. An umbrella review on the use of antipsychotics in anxiety disorders: A registered report protocol // PLoS One. – 2022. – Vol. 17. – e0269772. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269772
6. Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Гончарова А.А. и др. Метаболический синдром в госпитальной популяции больных шизофренией в регионе Западной Сибири // Психиатрия. – 2021. – № 4. – С. 52–60. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60

REFERENCES

1. Allison S., Bastiampillai T., Looi J.C. et al. The new World Mental Health Report: Believing impossible things // Australas Psychiatry. – 2023. – Vol. 31. – Pp. 182–185. – https://doi.org/10.1177/10398562231154806
2. Wu Y., Wang L., Tao M. et al. Changing trends in the global burden of mental disorders from 1990 to 2019 and predicted levels in 25 years // Epidemiol Psychiatr Sci. – 2023. – Vol. 32. – e63. – https://doi.org/10.1017/S2045796023000756
3. Medvedev V.Je. Primenenie antipsihotikov v real'noj klinicheskoj praktike v Rossii (po rezul'tatam programmy EPIDEMICUS) // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2025. – № 1. – S. 24–33. – https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-1-24-33
4. Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic drugs: A concise review of history, classification, indications, mechanism, efficacy, side effects, dosing, and clinical application // Am J Psychiatry. – 2024. – Vol. 181. – Pp. 865–878. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738
5. Garakani A., Freire R.C., Buono F.D. et al. An umbrella review on the use of antipsychotics in anxiety disorders: A registered report protocol // PLoS One. – 2022. – Vol. 17. – e0269772. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269772
6. Kornetova E.G., Gerasimova V.I., Goncharova A.A. i dr. Metabolicheskij sindrom v gospital'noj populjacii bol'nyh shizofreniej v regione Zapadnoj Sibiri // Psihiatrija. – 2021. – № 4. – S. 52–60. – https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60

7. Петрова Н.Н., Семенова Н.В. Метаболический синдром и антипсихотическая терапия шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – № 11. – С. 165–170. – https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111165
8. Abdel Aziz K., Mohd Ahmed H., Stip E. et al. Metabolic syndrome and its relation to antipsychotic polypharmacy in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders // Int Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 39. – Pp. 257–266. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000538
9. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н. и др. Сравнительное исследование метаболических нарушений у стационарных пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2024. – № 2. – С. 5–12.
10. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А. и др. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 32–39. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004
11. Peng P., Li J., Chen Y. et al. Associations between antipsychotics and the risk of incident cardiovascular diseases in individuals with schizophrenia: A nested case–control study // BMJ Ment Health. – 2023. – Vol. 26. – e300501. – https://doi.org/10.1136/bmjment-2022-300501
12. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – Pp. 596–601. – https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596
13. Essock S.M., Covell N.H., Leckman–Westin E. et al. Identifying clinically questionable psychotropic prescribing practices for medicaid recipients in New York State // Psychiatr Serv. – 2009. – Vol. 60. – Pp. 1595–602. – https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.12.1595
14. Morrato E.H., Druss B., Hartung D.M. et al. Metabolic testing rates in 3 state medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs // Arch Gen Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – Pp. 17–24. – https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.179
15. Mangurian C., Giwa F., Shumway M. et al. Primary care providers' views on metabolic monitoring of outpatients taking antipsychotic medication // Psychiatr Serv. – 2013. – Vol. 64. – Pp. 597–599. – https://doi.org/10.1176/appi.ps.002542012
16. McLaren J.L., Brunette M.F., McHugo G.J. et al. Monitoring of patients on second-generation antipsychotics: a national survey of child psychiatrists // Psychiatr Serv. – 2017. – Vol. 68. – Art. 961. – https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500553
17. Клинические рекомендации. Шизофрения. Взрослые / Минздрав РФ. – Москва, 2024. – 217 с.
18. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00803
19. Abdulhaq B., Dardas L.A., Sami O. Monitoring for the metabolic side effects of second–generation antipsychotic medications: Psychiatrists' views and practices // Perspect Psychiatr Care. – 2021. – Vol. 57. – Pp. 1237–1243. – https://doi.org/10.1111/ppc.12679
20. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: A review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18. – Art. 275. – https://doi.org/10.1186/s12888-018-1848-y
21. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Эффективность и переносимость коррекционной терапии частичным агонистом дофаминовых рецепторов арипипразолом нейролептической гиперпролактинемии у больных с расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – № 2. – С. 42–50.
22. Siwek M., Wojtasik–Bakalarz K., Krupa A.J., Chrobak A.A. Brexpiprazole–pharmacologic properties and use in schizophrenia and mood disorders // Brain Sci. – 2023. – Vol. 13. – Art. 397. – https://doi.org/10.3390/brainsci13030397
23. Медведев В.Э. Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2023. – № 5. – С. 29–42.
24. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Антипсихотик третьего поколения арипипразол: эффективность и безопасность при расстройствах шизофренического спектра (анализ современных данных) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2023. – № 2. – С. 17–34.

7. Petrova N.N., Semenova N.V. Metabolicheskij sindrom i antipsihoticheskaja terapija shizofrenii // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2024. – № 11. – S. 165–170. – https://doi.org/10.17116/jnevro2024124111165
8. Abdel Aziz K., Mohd Ahmed H., Stip E. et al. Metabolic syndrome and its relation to antipsychotic polypharmacy in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders // Int Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 39. – Pp. 257–266. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000538
9. Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N. i dr. Sravnitel'noe issledovanie metabolicheskih narushenij u stacionarnyh pacientov s shizofreniej i affektivnymi rasstrojstvami // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2024. – № 2. – S. 5–12.
10. Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A. i dr. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov s shizofreniej na fone priema antipsihotikov // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 32–39. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004
11. Peng P., Li J., Chen Y. et al. Associations between antipsychotics and the risk of incident cardiovascular diseases in individuals with schizophrenia: A nested case–control study // BMJ Ment Health. – 2023. – Vol. 26. – e300501. – https://doi.org/10.1136/bmjment-2022-300501
12. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – Pp. 596–601. – https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596
13. Essock S.M., Covell N.H., Leckman–Westin E. et al. Identifying clinically questionable psychotropic prescribing practices for medicaid recipients in New York State // Psychiatr Serv. – 2009. – Vol. 60. – Pp. 1595–602. – https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.12.1595
14. Morrato E.H., Druss B., Hartung D.M. et al. Metabolic testing rates in 3 state medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs // Arch Gen Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – Pp. 17–24. – https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.179
15. Mangurian C., Giwa F., Shumway M. et al. Primary care providers' views on metabolic monitoring of outpatients taking antipsychotic medication // Psychiatr Serv. – 2013. – Vol. 64. – Pp. 597–599. – https://doi.org/10.1176/appi.ps.002542012
16. McLaren J.L., Brunette M.F., McHugo G.J. et al. Monitoring of patients on second-generation antipsychotics: a national survey of child psychiatrists // Psychiatr Serv. – 2017. – Vol. 68. – Art. 961. – https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500553
17. Klinicheskie rekomendacii. Shizofrenija. Vzroslye / Minzdrav RF. – Moskva, 2024. – 217 s.
18. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00803
19. Abdulhaq B., Dardas L.A., Sami O. Monitoring for the metabolic side effects of second–generation antipsychotic medications: Psychiatrists' views and practices // Perspect Psychiatr Care. – 2021. – Vol. 57. – Pp. 1237–1243. – https://doi.org/10.1111/ppc.12679
20. Ijaz S., Bolea B., Davies S. et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: A review of systematic reviews // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18. – Art. 275. – https://doi.org/10.1186/s12888-018-1848-y
21. Gorobec L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V. Jeffektivnost' i perenosimost' korrekcionnoj terapii chastichnym agonistom dofaminovyh receptorov aripiprazolom nejrolepticheskoj giperprolaktinemii u bol'nyh s rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2023. – № 2. – S. 42–50.
22. Siwek M., Wojtasik–Bakalarz K., Krupa A.J., Chrobak A.A. Brexpiprazole–pharmacologic properties and use in schizophrenia and mood disorders // Brain Sci. – 2023. – Vol. 13. – Art. 397. – https://doi.org/10.3390/brainsci13030397
23. Medvedev V.Je. Kompleksnaja terapija shizofrenii: problemy i reshenija // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2023. – № 5. – S. 29–42.
24. Bykov Ju.V., Bekker R.A. Antipsihotik tret'ego pokolenija aripiprazol: jeffektivnost' i bezopasnost' pri rasstrojstvah shizofrenicheskogo spektra (analiz sovremennyh dannyh) // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. – 2023. – № 2. – S. 17–34.

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 29–43.
DOI: 10.48612/psyph/pbm8-p76k-e4ub

Гематологические коэффициенты воспаления в диагностике и оценке клинических характеристик у пациентов с депрессивными эпизодами: систематический обзор

М.Ю. Попов[1], Я.В. Яковлева[1], М.Г. Янушко[1], Е.Д. Касьянов[1], Г.В. Рукавишников[1], М.В. Шаманина[1], О.В. Макаревич[1], А.П. Горбунова[1], Т.И. Прусова[1], О.В. Лепик[1], М.А. Хобейш[1], Т.В. Жиляева[1, 2], Н.Б. Лутова[1], Г.Э. Мазо[1]

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

[2] *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Моноаминовая теория не охватывает всего спектра биологических механизмов депрессии, лежащих в ее основе. Современные данные подчеркивают важную роль системного воспаления, при этом гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ) рассматриваются как доступные и экономически эффективные маркеры воспалительного статуса.

Цель — обобщить результаты исследований ГКВ у пациентов с депрессивными эпизодами в рамках расстройств аффективного спектра.

Методы. Протокол зарегистрирован в базе данных PROSPERO. Систематический поиск осуществлялся в базах данных MEDLINE, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и RusMed. В обзор включены статьи, посвященные исследованию значения ГКВ у пациентов с диагностированной депрессией. Оценку качества отобранных исследований выполняли с помощью инструмента NHLBI Quality Assessment Tool.

Результаты. Из 1976 публикаций отобрано 35 исследований. Большинство из них демонстрируют статистически значимое повышение уровней ГКВ у пациентов с депрессией по сравнению с представителями контрольных групп. Обнаружены ассоциации между уровнем ГКВ и клиническими характеристиками расстройств, включая тип аффективной патологии (монополярная или биполярная депрессия), а также тяжесть депрессивного эпизода. В то же время установлено, что данных для использования ГКВ в качестве диагностических или прогностических биомаркеров недостаточно. Связь ГКВ с компонентами метаболического синдрома в большинстве работ не рассмотрена, при этом ограниченное число исследований указывает на положительную корреляцию ГКВ с индексом массы тела.

Выводы. Гематологические коэффициенты воспаления представляют собой перспективный инструмент для оценки клинических характеристик аффективных расстройств. Необходимы дальнейшие исследования их прогностической ценности и связи с метаболическими нарушениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление, биомаркеры, систематический обзор, депрессия, биполярное расстройство, индекс массы тела, гематологические коэффициенты воспаления

КОНТАКТЫ: Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583
Яковлева Яна Викторовна, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Янушко Мария Григорьевна, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094
Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Шаманина Мария Валерьевна, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223
Макаревич Ольга Владимировна, lysska@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6058-8289
Горбунова Александра Петровна, gorbunovasashaa@gmail.com, ORCID: 0009-0005-0351-7157
Прусова Татьяна Игоревна, ta_prusova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8844-0622
Лепик Ольга Витальевна, ovlepik@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9516-4427
Хобейш Мария Александровна, mariakhobeysh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8860-986X
Жиляева Татьяна Владимировна, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007
Лутова Наталия Борисовна, lutova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9481-7411
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Попов М.Ю., Яковлева Я.В., Янушко М.Г., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Шаманина М.В., Макаревич О.В., Горбунова А.П., Прусова Т.И., Лепик О.В., Хобейш М.А., Жиляева Т.В., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. Гематологические коэффициенты воспаления в диагностике и оценке клинических характеристик у пациентов с депрессивными эпизодами: систематический обзор // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 29–43. — DOI: 10.48612/psyph/pbm8-p76k-e4ub

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Inflammatory Hematological Ratios in the Diagnosis and Assessment of Clinical Characteristics in Patients with Depressive Episodes: A Systematic Review

M.Yu. Popov[1], Y.V. Yakovleva[1], M.G. Yanushko[1], E.D. Kasyanov[1], G.V. Rukavishnikov[1], M.V. Shamanina[1], O.V. Makarevich[1], A.P. Gorbunova[1], T.I. Prusova[1], O.V. Lepik[1], M.A. Khobeysh[1], T.V. Zhilyaeva[1, 2], N.B. Lutova[1], G.E. Mazo[1]

[1] *V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia*

[2] *Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

SUMMARY

Background. The monoamine theory does not cover the full range of biological mechanisms of depression that underlie it. Current evidence highlights the role of systemic inflammation, with inflammatory hematological ratios (IHR) being considered as accessible and cost–effective markers of inflammatory status.

Aim — to summarize the results of studies of IHR in patients with depressive episodes within affective spectrum disorders.

Methods. A protocol was developed and registered in the PROSPERO database. Electronic databases (MEDLINE, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, RusMed) were searched and articles were selected. We included articles that investigated the values of IHR in patients with diagnosed depression. The quality of the selected studies was assessed using the NHLBI Quality Assessment Tool.

Results. A total of 1,976 articles were identified, with 35 included in the final analysis. Most of them demonstrate statistically significant increases in IHR levels in depressed patients compared to controls. Associations have been found between IHR levels and clinical characteristics of disorders, including the type of affective pathology (monopolar or bipolar depression) and the severity of the depressive episode. There is insufficient evidence for the use of IHR as diagnostic or prognostic biomarkers. The association of IHR with components of the metabolic syndrome has not been addressed in most studies; a limited number of studies indicate a positive correlation of IHR with body mass index.

Conclusions. IHR is a promising tool for the assessment of clinical characteristics of affective disorders. Further research of their prognostic value and correlation with metabolic disorders is needed.

KEYWORDS: inflammation, biomarkers, systematic review, depression, bipolar disorder, body mass index, inflammatory hematological ratios

CONTACTS: Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583
Yakovleva Yana Viktorovna, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Yanushko Maria Grigorievna, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094
Kasyanov Evgeniy Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Shamanina Maria Valerievna, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223
Makarevich Olga Vladimirovna, lysska@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6058-8289
Gorbunova Alexandra Petrovna, gorbunovasashaa@gmail.com, ORCID: 0009-0005-0351-7157
Prusova Tatyana Igorevna, ta_prusova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8844-0622
Lepik Olga Vitalievna, ovlepik@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9516-4427
Khobeysh Maria Alexandrovna, mariakhobeysh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8860-986X
Zhilyaeva Tatyana Vladimirovna, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007
Lutova Natalia Borisovna, lutova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9481-7411
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

CITATION: Popov M.Yu., Yakovleva Y.V., Yanushko M.G., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Shamanina M.V., Makarevich O.V., Gorbunova A.P., Prusova T.I., Lepik O.V., Khobeysh M.A., Zhilyaeva T.V., Lutova N.B., Mazo G.E. Inflammatory hematological ratios in the diagnosis and assessment of clinical characteristics in patients with depressive episodes: a systematic review // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 29–43. — DOI: 10.48612/psyph/pbm8-p76k-e4ub [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was performed under the state assignment of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024–2026 (XSOZ 2024 0012).

Введение

Сегодня стала очевидной невозможность объяснения нейробиологических механизмов формирования депрессии исключительно моноаминовой теорией [1]. Современные исследования указывают на ряд других потенциальных биологических путей, среди которых нейровоспаление играет важную роль в патогенезе депрессии. Из числа маркеров воспаления наиболее тесно связаны с депрессией интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок (СРБ), которые демонстрируют устойчивую корреляцию с такими симптомами, как ангедония и психомоторная заторможенность [2]. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снижение нейрогенеза в гиппокампе через влияние провоспалительных цитокинов усугубляют процесс воспаления, формируя порочный круг [3]. Согласно клиническим исследованиям, противовоспалительные агенты (например, ингибиторы цитокинов) обладают антидепрессивным действием, особенно у пациентов с повышенными значениями маркеров воспаления, что также подтверждает связь между депрессией и нейровоспалением [4]. Исследования в области воспалительных биомаркеров не только углубляют понимание депрессии, но и потенциально могут предложить стратегии преодоления резистентности к традиционным антидепрессантам.

Оценка воспаления с помощью гематологических коэффициентов воспаления (ГКВ) — это доступный и недорогой метод, который может быть использован как в клинической практике, так и в научных

исследованиях. В отличие от более сложных методов, таких как анализ уровня цитокинов или молекулярные исследования, определение ГКВ требует минимальных затрат и позволяет быстро получать данные, что делает этот метод практичным инструментом для определения системного воспаления [5].

На протяжении последних лет проведено достаточно большое число исследований ГКВ при депрессии. Полученные результаты обобщены в ряде систематических обзоров, как минимум, в трех из которых был выполнен метаанализ [6–8]. В каждом из этих метаанализов было продемонстрировано значимое повышение уровня отношения абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов в крови (NLR) при депрессии по сравнению со здоровыми испытуемыми, а в одном из них [8] — еще и повышение уровня отношения абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов в крови (PLR).

Необходимость выполнения нового систематического обзора определяется следующими обстоятельствами. Во-первых, число исследований ГКВ при депрессии продолжает быстро расти, значительно увеличившись с момента опубликования последнего систематического обзора. Во-вторых, анализ ГКВ в предыдущих систематических обзорах и метаанализах был ограничен лишь тремя показателями: NLR, PLR и MLR (отношение абсолютного числа моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов в крови), тогда как в целом ряде исследований изучали не только эти, но и другие гематологические индексы (в частности, SII — индекс системного иммунного воспаления — произведение абсолютного числа тромбоцитов на абсолютное число нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов, а также SIRI — индекс системного воспалительного ответа — произведение абсолютного числа моноцитов на абсолютное число нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов). В-третьих, в предыдущих систематических обзорах не анализировали связь ГКВ с метаболическим синдромом и его компонентами, хотя это представляет интерес в связи с вовлеченностью иммуновоспалительных механизмов в развитие метаболических нарушений. Наконец, в-четвертых, в предыдущие систематические обзоры и метаанализы включали только те исследования, которые были проведены в выборках взрослых пациентов (старше 18 лет), что оставляет вне фокуса внимания пациентов более молодого возраста, у которых изучение ГКВ как потенциальных маркеров системного воспаления имеет особое значение, в том числе и в связи с потенциальной обратимостью метаболического синдрома на ранних стадиях его формирования.

Цель исследования — обобщить результаты исследований ГКВ у пациентов с депрессивными эпизодами (ДЭ) в рамках расстройств аффективного спектра. Были сформулированы следующие исследовательские вопросы: I. Какие из показателей ГКВ являются информативными для выделения ДЭ в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и биполярного аффективного расстройства (БАР)? Ia. Определены ли значения ГКВ в качестве диагностических биомаркеров депрессии (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специфичности)? II. Имеется ли связь ГКВ с клиническими характеристиками, отражающими тяжесть и/или остроту расстройств настроения: типом депрессии, выраженностью симптомов, фазой заболевания, сезонностью, рекуррентностью, ответом на терапию, наличием аутоагрессивного поведения? IIa. Определены ли значения ГКВ как прогностических биомаркеров в отношении перечисленных переменных (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специфичности)? III. Имеется ли взаимосвязь показателей ГКВ с индексом массы тела (ИМТ) и компонентами метаболического синдрома (показатели липидной панели (холестерол, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), глюкоза, артериальное давление)?

Методы

Протокол и регистрация. Цель обзора, критерии соответствия и методы систематического обзора были определены в протоколе, который был зарегистрирован в публичной базе данных PROSPERO (номер регистрации CRD42024595721). В ходе исследования (поиск, извлечение и анализ данных) изменения в протокол не вносили. Отклонений от протокола зафиксировано не было.

Критерии соответствия. В обзор включали только оригинальные исследования (за исключением описания случаев и серии случаев). Критерии включения: а) наличие текущей депрессии в соответствии с критериями диагностики МКБ-10, DSM-III/IV/IV-TR/5 независимо от условий наблюдения (стационарного, амбулаторного или смешанного); б) отсутствие сопутствующей тяжелой соматической патологии в стадии обострения; в) содержат оценку ГКВ в качестве исследуемого параметра; г) опубликованы в течение последних 10 лет; д) публикации на английском и русском языках. Критерии невключения: а) отсутствие оценки связи ГКВ с параметрами депрессивной симптоматики (наличием депрессии / ее клиническими характеристиками); б) метаанализы, систематические и любые другие обзоры, описания отдельных случаев и серии случаев.

Для последующего синтеза результатов все отобранные исследования были отнесены к одной из трех групп в соответствии с исследовательскими вопросами. К первой группе были отнесены исследования, в которых сравнивали ГКВ у пациентов с депрессией и здоровых лиц. В рамках этой группы были отдельно выделены исследования, в которых ГКВ оценивали в качестве диагностических биомаркеров по результатам ROC-анализа. Ко второй группе были отнесены исследования, в которых изучали связь ГКВ с определенными клиническими характеристиками (тип депрессии, выраженность симптомов, фаза заболевания, сезонность, рекуррентность, ответ на терапию, наличие аутоагрессивного поведения). В рамках этой группы были отдельно выделены исследования, в которых ГКВ оценивали в качестве прогностических биомаркеров по результатам ROC-анализа. К третьей группе были отнесены исследования, в которых изучали связь показателей ГКВ с ИМТ и/или компонентами метаболического синдрома.

Источники информации и стратегии поиска. Поиск проводили в следующих электронных базах данных до следующей даты: MEDLINE, доступ через Medscape (до 10.07.2024) и PubMed (до 04.06.2024), Cochrane Library (до 16.07.2024), а также eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, RusMed (до 28.06.2024). Для обнаружения потенциально релевантных источников применяли поисковые запросы, сформированные с использованием двух основных понятий (ГКВ, депрессия) и их синонимов. В качестве фильтра использовали временной период — 10 лет — т. е. исключались работы, опубликованные ранее 01.01.2014). Для каждой базы данных был сформирован отдельный поисковый запрос. В качестве примера приведен запрос для PubMed: ("depression" [Tiab] OR "depressive" [Tiab] OR "affective" [Tiab]) AND ("neutrophil/lymphocyte ratio" [Tiab] OR "platelet/lymphocyte ratio" [Tiab] OR "monocyte/lymphocyte ratio" [Tiab] OR "neutrophil-to-lymphocyte" [Tiab] OR "platelet-to-lymphocyte" [Tiab] OR "monocyte-to-lymphocyte" [Tiab]" OR "neutrophil to lymphocyte" [Tiab] OR "platelet to lymphocyte" [Tiab] OR "monocyte to lymphocyte" [Tiab] OR "neutrophil/lymphocytes ratio" [Tiab] OR "platelet/lymphocytes ratio" [Tiab] OR "monocyte/lymphocytes ratio" [Tiab] OR "neutrophil-to-lymphocytes" [Tiab] OR "platelet-to-lymphocytes" [Tiab] OR "monocyte-to-lymphocytes" [Tiab] OR "neutrophil to lymphocytes" [Tiab] OR "platelet to lymphocytes" [Tiab] OR "monocyte to lymphocytes" [Tiab] OR "systemic immune-inflammation index" [Tiab] OR "systemic inflammatory response index" [Tiab]" OR "NLR" [Tiab] OR "PLR" [Tiab] OR "MLR" [Tiab] OR "SII" [Tiab] OR "SIRI" [Tiab]). При формировании запросов для других баз данных использовали аналогичный подход (для eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и RusMed применяли русскоязычные термины).

Отбор публикаций. Отбор публикаций из числа идентифицированных статей осуществляли в три этапа: 1) скрининг по названиям и аннотациям для исключения заведомо нерелевантных статей (например, обзорные статьи, описания отдельных случаев, исследования на лабораторных животных); 2) извлечение полнотекстовых вариантов статей; 3) анализ полных текстов с учетом обозначенных выше критериев соответствия. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения исследования отбирали для включения в обзор. Все этапы отбора релевантных статей из числа всех идентифицированных в результате поискового запроса публикаций выполняли без использования средств автоматизации. Отбор проводили два рецензента независимо друг от друга. Выявленные при перепроверке расхождения исправляли посредством обсуждения совместно с третьим рецензентом и достижения консенсуса.

Процесс извлечения данных. С целью минимизации ошибок данные из отобранных на предыдущем этапе публикаций извлекали два рецензента независимо друг от друга (с последующей перепроверкой третьим рецензентом). При этом полнотекстовые варианты статей повторно оценивали на предмет соответствия сформулированным критериям. Извлечение данных проводили вручную с использованием предварительно разработанной формы для сбора данных — таблицы, структура которой определялась предшествующим обзором предметного поля [9]. При обнаружении расхождений исправления вносили после обсуждения рецензентами, извлекавшими данные. Если в результате обсуждения консенсус не был достигнут, окончательное решение принимал третий рецензент. Все выявленные расхождения носили технический характер. Содержательных расхождений не было.

Данные. Основными данными, которые извлекали из всех отобранных публикаций, являлись значения следующих ГКВ: NLR, PLR, MLR, SII и SIRI (рассчитанные авторами оригинальных работ на основе данных гематологического анализа); данные о связи ГКВ с типом депрессии, выраженностью симптомов, фазой заболевания, сезонностью, рекуррентностью, ответом на терапию, наличием аутоагрессивного поведения, ИМТ, компонентами метаболического синдрома (окружность талии, артериальное давление, уровень глюкозы в плазме крови, данные липидограммы); статистическая значимость полученных результатов; данные ROC-анализа с пороговыми значениями ГКВ, чувствительностью и специфичностью (если эти данные содержались в источнике). Дополнительно извлекали следующие данные: авторы, год публикации, страна, дизайн исследования, диагнозы и диагностические критерии, фаза заболевания, размер выборок, наличие/отсутствие терапии, условия проведения исследования (стационар, амбулаторное наблюдение), возраст участников. При наличии в исследовании контрольной группы здоровых лиц извлекали данные не только пациентов, но и здоровых участников контрольной группы.

Критическая оценка качества и риска предвзятости исследований. Оценку качества отобранных исследований и риска предвзятости проводили с использованием чек-листа NHLBI Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies [10] по трем градациям: хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное. Оценку проводили четыре эксперта. При этом все отобранные для обзора публикации были разделены на две приблизительно равные части (в соответствии с фамилиями первых авторов в алфавитном порядке), каждую из которых оценивали попарно по два эксперта независимо друг от друга. Любые расхождения в оценке качества исследований и предвзятости устраняли путем достижения консенсуса между двумя экспертами. Если консенсус не был достигнут, окончательное решение выносил еще один эксперт после перепроверки и обсуждения.

Измерение эффекта. В первой группе исследований (сравнение ГКВ у пациентов с депрессией и здоровых лиц) при представлении результатов и их синтезе оценивали разницу средних значений. Во второй группе (анализ связи ГКВ с клиническими характеристиками) рассматривали соответствующие коэффициенты корреляции, а также разницу средних в случае деления авторами оригинальных исследований пациентов на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия той или иной клинической характеристики. Аналогичным образом проводили оценку эффекта и в третьей группе исследований (анализ связи показателей ГКВ с ИМТ и/или компонентами метаболического синдрома). Если авторы исследований,

отнесенных к первой или второй группе, выполняли ROC-анализ, оценивали данные о специфичности и чувствительности.

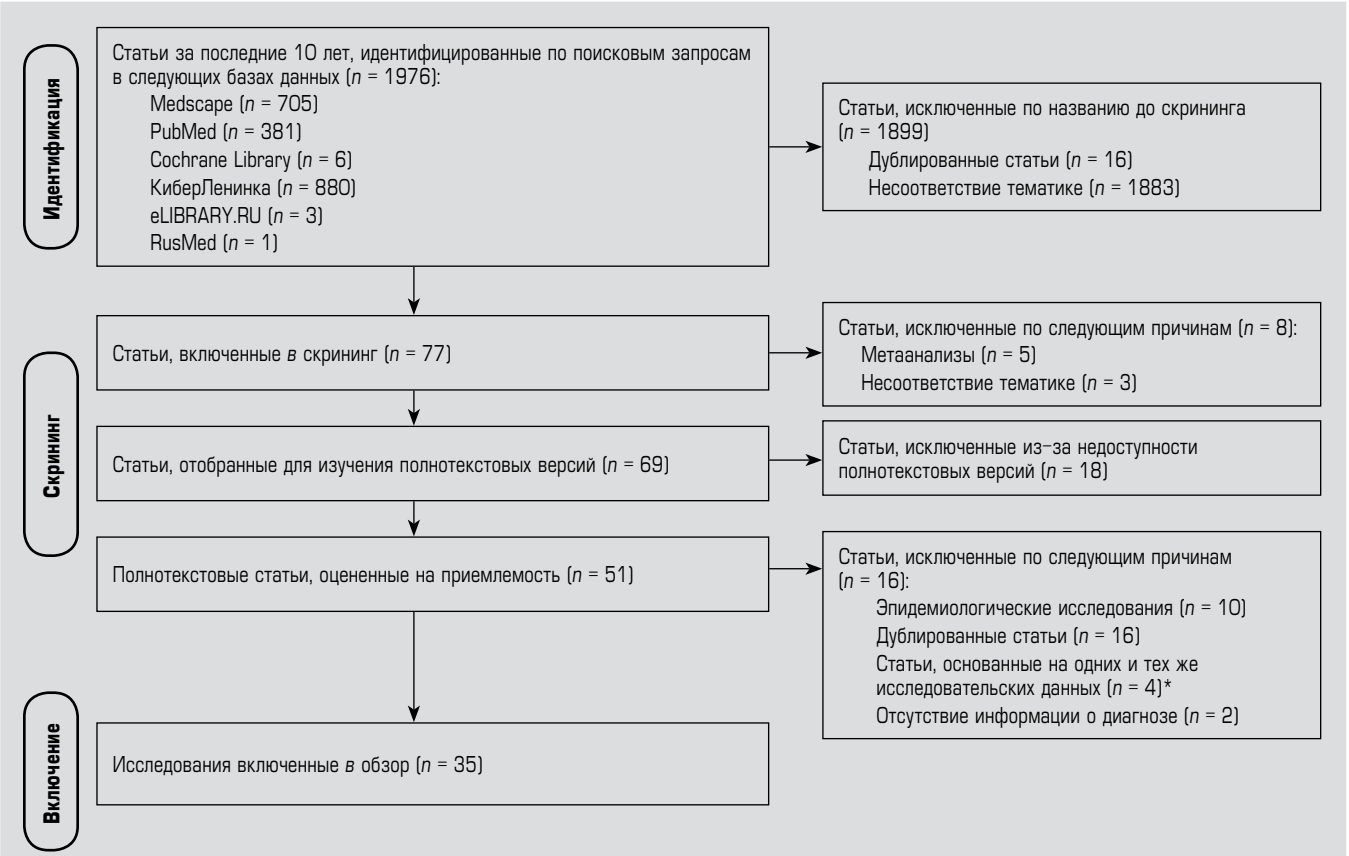
Синтез результатов. Отобранные публикации были проанализированы после их отнесения к одной из трех групп (см. выше). Данные, извлеченные из публикаций после их группировки, были систематизированы в виде таблиц. Далее проводили обобщение результатов включенных в систематический обзор исследований (отдельно в каждой группе исследований). Данные, извлеченные из оригинальных публикаций, не трансформировали. Статистические методы для анализа и синтеза данных не применяли.

Оценка предвзятости публикации. Для оценки предвзятости публикации (reporting bias) сравнивали исходы, указанные в протоколах исследований, с опубликованными результатами. Если протоколы исследований не были доступны, сопоставляли исходы, представленные в разделах «Методы» и «Результаты» опубликованных статей.

Результаты

Отбор источников. Посредством сформированных поисковых запросов было идентифицировано 1976 публикаций. После просмотра названий статей и их аннотаций было исключено 1899 работ как не соответствующих тематике обзора, к которым в последующем были добавлены еще восемь. Из оставшихся 69 публикаций 18 статей были исключены из рассмотрения в связи с недоступностью полного текста. После ознакомления с полными текстами 51 публикации в обзор включили 35 работ. Подробно процесс отбора статей с причинами их исключения представлен на рисунке.

Характеристики источников. Проанализированы основные характеристики всех 35 статей, включенных в систематический обзор, с параметрами публикаций и исследуемых выборок, а также результаты экспертной оценки качества каждого исследования (см. табл. П1 в электронном приложении по ссылке https://psypharma.ru/prilozhenie5). Отметим, что эта и последующие таблицы данного раздела содержат данные еще одной публикации [11], которая не вошла в число основных 35 работ. Указанная статья наряду с исследованием K. Decker (2023) [12] содержит результаты одного и того же исследования с полностью идентичной выборкой пациентов и здоровых лиц. В этой связи было принято решение включить в обзор только одну из этих двух статей — ту, которая была опубликована раньше [12]. Вместе с тем релевантные для исследовательских вопросов дополнительные данные, которые имеются в исключенной статье [11], будут представлены в таблицах (с соответствующей сноской) и проанализированы в рамках настоящего обзора.



* Две публикации с пересекающимися выборками в качестве исключения были включены в систематический обзор ввиду того, что в них изучались разные ГКВ.

Рисунок. Потоковая диаграмма, отражающая процесс поиска и отбора литературных источников

Figure. *Flow chart of the process of searching and selecting literature sources*

I. Результаты по первому исследовательскому вопросу: сравнение ГКВ у пациентов с депрессией и здоровых лиц

Из 35 исследований релевантными оказались 14 работ (см. табл. П2 в электронном приложении по ссылке https://psypharma.ru/prilozhenie5).

1) Монополярная депрессия

Сравнение NLR у пациентов с монополярной депрессией и здоровых лиц проводили в десяти исследованиях. Повышение NLR у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы было зафиксировано в шести исследованиях [13–18]. В одной из упомянутых работ повышение показателя наблюдалось только у пациентов с БДР и суицидальной попыткой в анамнезе [15], в то время как у пациентов без суицидальной попытки в анамнезе этот показатель не отличался от показателя для здоровых лиц из контрольной группы. В четырех работах значение NLR у пациентов с БДР не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц [19–22].

Результаты сравнений по PLR содержали шесть работ: в четырех из них значения PLR были выше у лиц с БДР по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы [17, 18, 20, 23], причем при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от выраженности суицидального поведения такая закономерность сохранялась только в группе пациентов с БДР без суицидальной идеации [17], в других группах (БДР и суицидальными мыслями; суицидальными попытками; без суицидальных попыток) она не выявлялась. В одном исследовании [19] PLR был ниже у пациентов с БДР, еще в одном исследовании [15] пациенты с БДР и здоровые представители контрольной группы не различались по этому показателю.

Сравнение MLR у пациентов и здоровых лиц проводили в пяти исследованиях, результаты оказались во многом противоречивы. В трех случаях [17, 19, 22] у пациентов с БДР MLR не отличался от показателей в контрольной группе. В одной из работ MLR был выше по сравнению со значением в контрольной группе [18], в другой — ниже [21].

Результаты сравнения показателя SII были обнаружены в трех работах [19, 21, 23]. В одном исследовании значения данного показателя у пациентов статистически значимо не отличались от значений в контрольной группе [21], в другом наблюдалась лишь тенденция (p = 0,056) к более высокому показателю у пациентов по сравнению со здоровыми лицами [19]. В еще одном исследовании SII был статистически значимо ниже у пациентов с первым ДЭ, чем у представителей контрольной группы, однако для РДР такая закономерность не воспроизводилась [23].

Данные по коэффициенту SIRI присутствовали только в одном из 35 исследований: значения SIRI у пациентов не отличались от таковых у лиц из контрольной группы [19].

2) Биполярная депрессия (БАР-Д)

Сравнение NLR представлено в двух работах, в обоих случаях он был выше у пациентов с БАР-Д по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы [24, 25], причем в одном из исследований с фокусом на сезонные изменения в рамках БАР [25] было показано, что повышение NLR наблюдается при БАР-Д только в осенне-зимний период.

Релевантные результаты, относящиеся к PLR, обнаружены в трех исследованиях. По результатам двух из них значения показателя PLR у лиц с БАР-Д ниже, чем в контрольной группе [18, 23], в третьем исследовании эти данные не подтверждаются и значения коэффициента статистически значимо не различаются у лиц с БАР и у лиц из контрольной группы [24].

Сравнение значений MLR у пациентов с БАР-Д и здоровых лиц встречалось в трех работах: в двух значения коэффициента у пациентов с БАР-Д были выше, чем в группе контроля [18, 24], в третьем исследовании — ниже [21].

Результаты по коэффициенту SII, релевантные для данного исследовательского вопроса, были обнаружены в пяти проанализированных работах. В двух из них значения были выше у пациентов с БАР-Д по сравнению с лицами из группы здорового контроля [24, 25]. В трех других работах пациенты с БАР и лица из группы контроля не отличались друг от друга по значению SII [12, 21, 23]. Значения SIRI статистически значимо не различались у пациентов с БАР-Д и здоровых лиц из контрольной группы по данным одной публикации [11], не включенной в обзор по причине, указанной выше.

Ia. Результаты ROC-анализов, направленных на оценку ГКВ как потенциальных диагностических биомаркеров

Четыре из 14 статей, в которых сравнивали ГКВ у пациентов с депрессией и здоровых лиц, содержат данные ROC-анализа с расчетом пороговых значений, чувствительности и специфичности (см. табл. П3 в электронном приложении по ссылке https://psypharma.ru/prilozhenie5).

1) Монополярная депрессия

Две работы содержали данные ROC-анализа по показателю NLR [14, 19]. В одной из них [19] значение AUC составило 0,595 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) [0,487; 0,703]), однако этот результат не имел статистической значимости (p = 0,089). В рамках этого же исследования был проведен ROC-анализ для производного коэффициента NLR (derived NLR или dNLR), значение AUC и уровень статистической значимости указывают на возможность использования dNLR в качестве диагностического теста-маркера для ДЭ в рамках БДР (AUC = 0,618; 95%-ный ДИ [0,512; 0,724]; p = 0,034), однако для него не были рассчитаны пороговое значение, чувствительность и специфичность. В другом исследовании [14] из данных ROC-анализа присутствовала только точка отсечения, а модель на графике была искажена. Таким образом, качественные данные по ROC-анализу для коэффициента NLR в проанализированных работах отсутствуют. Результаты ROC-анализа по PLR представлены в двух публикациях [19, 20]. Согласно одной, показатель имеет диагностическую ценность (AUC = 0,661; p < 0,001) с пороговым значением 112,5, чувствительностью 70 % и специфичностью 60 % [20], по данным

другой — ROC-анализ не привел к статистически значимому результату [19]. По MLR ROC-анализ был выполнен в одном исследовании, полученные результаты не достигали уровня статистической значимости [19]. В этом же исследовании был выполнен ROC-анализ для индекса SII, обнаружена лишь тенденция к статистической значимости (AUC = 0,606; 95%-ный ДИ [0,499; 0,714]; p = 0,056]) без расчета порогового значения, чувствительности и специфичности, а также для показателя SIRI, полученные данные не имели статистической значимости [19].

2) Биполярная депрессия

Из числа исследований, в которых сравнивали ГКВ у пациентов с БАР-Д и здоровых лиц, ROC-анализ ГКВ проводили только в одной работе [24]. По данным ROC-анализа пороговые значения, чувствительность и специфичность были определены для NLR, PLR, MLR, SII.

Результаты ROC-анализа по NLR указывают на определенную диагностическую ценность данного показателя (AUC = 0,690; 95%-ный ДИ [0,643; 0,737]; $p < 0,001$) с пороговым значением 1,43, чувствительностью 92,8 %, специфичностью 75,3 %. В то же время результаты по PLR не имели статистической значимости. По значению MLR результаты ROC-анализа (AUC = 0,582; 95%-ный ДИ [0,533; 0,632]; p = 0,001) с пороговым значением 1,43, чувствительностью 97,1 % и специфичностью 63,6 % говорят о сомнительной диагностической ценности данного показателя (AUC < 0,6). Несмотря на статистическую значимость результатов ROC-анализа (AUC = 0,652; 95%-ный ДИ [0,604; 0,701]; $p < 0,001$) с пороговым значением SII, равным 516,33, диагностическую ценность данного показателя ограничивает низкий уровень чувствительности — 40,6 % (при специфичности 69,4 %).

Таким образом, по имеющимся данным, с точки зрения статистических показателей (AUC не менее 0,6; оптимальное значение для четкого прогнозирования — более 0,70–0,75), наиболее информативными в качестве потенциальных диагностических биомаркеров депрессии представляются NLR для биполярной депрессии (а также производный коэффициент — dNLR)) и коэффициент PLR — для депрессии в рамках БДР, однако для подтверждения воспроизводимости этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

II. Результаты по второму исследовательскому вопросу: связь ГКВ с клиническими характеристиками депрессии

Эту связь исследовали в 34 из 35 включенных в обзор статей (см. табл. П4 в электронном приложении по ссылке https://psypharma.ru/prilozhenie5).

1) Связь ГКВ с тяжестью монополярной депрессии

Для показателя NLR (13 исследований) были получены неоднозначные результаты. В двух работах обнаружена положительная корреляция между NLR и тяжестью депрессии [17, 26], также среди пациентов с умеренной и тяжелой депрессией уровень NLR был статистически значимо выше, чем у пациентов с легкой депрессией [27]. В другом случае наблюдалась отрицательная корреляция между NLR и тяжестью депрессии у мужчин [28]. Еще в пяти исследованиях [13, 29–32] взаимосвязь этого параметра и выраженности депрессии выявить не удалось. Обнаружена негативная корреляция между значением NLR и выраженностью симптомов по шкале генерализированного тревожного расстройства (GAD-7), хотя эта шкала и не используется для оценки выраженности симптомов при депрессии [19]. В регрессионном анализе в одной из работ повышение NLR служит независимым предиктором развития тяжелой депрессии [26], также NLR не является предиктором психотических симптомов в рамках БДР по данным другого исследования [33]. В ходе эффективной антидепрессивной терапии показатель NLR у пациентов с депрессией по одним данным снижался [14] и статистическая значимость в значения NLR в группе пациентов и группе контроля, имевшаяся до лечения, была нивелирована [14]. По другим данным, такое изменение не имело статистической значимости [34]. Показатель NLR был выше у пациентов с диагнозом БДР и ажитацией по сравнению с пациентами с БДР без ажитации [30]. У пациентов с психотическими симптомами и без психотических симптомов значения NLR статистически значимо не различались [30]. У пациенток женского пола NLR и объем гиппокампа (как справа, так и слева) имели отрицательную корреляцию, в то время как изменения по шкале Гамильтона для оценки депрессии (ΔHDRS) и объем гиппокампа имели положительную корреляцию [35], что также косвенно связывает показатели NLR и тяжести симптоматики.

Показатель PLR, изучавшийся в восьми работах, был выше у пациентов с тяжелым ДЭ с психотическими чертами по сравнению с пациентами с легким, умеренным или тяжелым ДЭ без психотических симптомов [29]; выше у пациентов с умеренной или тяжелой депрессией по сравнению со случаями легкой депрессии [27]. В другой работе тяжесть состояния (по опроснику личностных убеждений PBQ) имеет положительную корреляцию с этим показателем [19], т. е. результаты этих трех исследований согласуются между собой. В двух других случаях корреляция оказалась отрицательной [21, 31], в том числе после проведения лечения [34]. В одном случае связь между PLR и тяжестью депрессии оказалась незначимой [30]. PLR в ходе антидепрессивной терапии, по мере уменьшения выраженности симптомов депрессии, значимо не изменялся [14, 34]. При коморбидном течении социального тревожного и депрессивного расстройства, если первичным диагнозом являлось депрессивное расстройство (что сочеталось с более выраженной тяжестью и бóльшим количеством атипичных симптомов), были выше NLR, SII и SIRI [36].

Для показателя MLR результаты неоднозначны: в одном случае есть слабая положительная корреляция [37], в трех других связь отсутствует [27, 30, 31]. Значение MLR было значимо ниже после эффективной терапии селективными ингибиторами обратного

захвата серотонина (СИОЗС), чем до нее [34]. У пациентов с психотическими симптомами и без них значения MLR статистически значимо не различались [30].

Параметр SII изучался в трех исследованиях. Получены данные о его прямой корреляции с выраженностью депрессивных симптомов [27]. Помимо SII при умеренной и тяжелой депрессии, по сравнению с более легкими случаями, также повышены NLR, PLR, однако корреляционную связь с выраженностью симптоматики удалось выявить именно у показателя SII [27]. Такая связь с выраженностью симптомов депрессии подтверждается и в другой работе этой группы авторов [38]. В одном случае взаимосвязь параметров оказалась статистически незначимой [30]. SII был выше у пациентов с диагнозом БДР и ажитацией по сравнению с пациентами с БДР без ажитации [30]. У пациентов с психотическими симптомами и без них SII статистически значимо не различался [30].

Неоднородность полученных результатов может быть связана в том числе с использованием авторами различных дизайнов исследования и диагностических инструментов для оценки тяжести депрессии.

2) Связь ГКВ с тяжестью биполярной депрессии

По результатам двух исследований не было обнаружено связи между ГКВ и тяжестью депрессии в рамках БАР: в первом было выявлено отсутствие связей между выраженностью симптомов депрессии в рамках БАР и такими ГКВ, как NLR, SII, MLR, PLR [30], во втором не было статистически значимой корреляции тяжести БАР-Д с SIRI [11] и с SII [12]. Показатель NLR не являлся предиктором психотических симптомов при БАР-Д согласно регрессионному анализу [33]. У пациентов с психотическими симптомами и без них значения NLR, SII, MLR статистически значимо не различались [30].

3) Связь ГКВ с фазой заболевания

В трех работах показатель NLR был выше при маниакальном эпизоде БАР по сравнению с БАР-Д и ДЭ в рамках БДР [30, 39, 40], тогда как в еще одном исследовании различий не было найдено [24]. Значения PLR в четырех исследованиях не различались у пациентов с маниакальным и депрессивным эпизодами при БАР [18, 23, 24, 33]. Показатель PLR оказывался как выше у пациентов с БАР-М, чем с БАР -Д [40] и БДР [39], так и, напротив, выше у пациентов с БДР по сравнению с БАР-М и БАР-Д [23]. Данные по MLR (пять исследований) противоречивы. Согласно одним результатам, значения MLR не различались у пациентов с маниакальным и депрессивным эпизодами в рамках БАР [39]. В другой работе значения MLR не различались не только между группами БАР-Д и БАР-М, но и БАР в эутимии и БДР [21]. По другим данным, MLR был выше у пациентов с БАР-М, чем с БАР-Д [40] и БДР [33, 39]. Есть и противоположные результаты: MLR был выше у пациентов с ДЭ в рамках монополярной депрессии и БАР по сравнению с БАР-М [30]. Показатель SII был выше при маниакальном эпизоде БАР по сравнению с БАР-Д [23, 30] и ДЭ в рамках БДР [23, 30, 39], в другом исследовании различий не было найдено [24]. Таким образом, результаты исследований о связи всех указанных ГКВ с фазой расстройства немногочисленны и противоречивы.

4) Связь ГКВ с типом депрессии

Параметр NLR, изученный в трех исследованиях, был выше при депрессии в рамках БАР, чем при депрессивном расстройстве, NLR даже можно рассматривать как предиктор депрессии в рамках БАР согласно анализу логистической регрессии [39]. В другом исследовании значения показателя не различались у лиц с БДР и ДЭ в рамках БАР [18]. Также есть данные о положительной ассоциации между NLR и диагнозом БАР-Д в бинарной логистической регрессии [18]. У лиц с повышенным уровнем NLR риск развития БДР был выше [41].

В одном исследовании PLR был выше при монополярной депрессии по сравнению с БАР-Д [42], в двух других не было различий между депрессией в рамках БДР и БАР [30, 33]. Помимо этого выявлена отрицательная ассоциация между PLR и диагнозом БДР, а также между PLR и диагнозом БАР-Д согласно бинарной логистической регрессии [18].

Показатель MLR изучался в трех работах. В первой у пациентов с ДЭ в рамках БАР этот параметр был выше, чем при ДЭ в рамках униполярной депрессии [33]. Есть и противоположные данные: MLR статистически не различался у пациентов с ДЭ в рамках БАР по сравнению с ДЭ в рамках БДР [30]. Также была выявлена положительная ассоциация между MLR и диагнозом БДР, а также между MLR и БАР-Д согласно бинарной логистической регрессии [18].

Показатель SII был выше при депрессии в рамках БАР, чем при депрессии в рамках БДР [39], а в другой работе статистически не различался у пациентов с ДЭ в рамках БАР по сравнению с ДЭ в рамках БДР [30] У лиц с повышенным уровнем SII был выше риск развития БДР [41].

5) Связь ГКВ с сезонностью

У лиц с БАР по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы и группы положительного психиатрического контроля с диагнозом обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) NLR и SII были выше в осенне-зимний период, но не различались весной и летом [25].

6) Связь ГКВ с рекуррентностью

Значения PLR были ниже у пациентов с первым ДЭ по сравнению с пациентами с РДР [23]. Значения NLR, MLR, SII не различались у пациентов с первым ДЭ и РДР [22] По показателю SII, однако, наблюдались различия, свойственные группе с первым ДЭ (более низкое значение SII, чем у здоровых лиц), но не с РДР [23].

7) Связь ГКВ с ответом на терапию

При монополярной депрессии NLR изучали в шести работах. Он был ниже у пациентов с терапевтически резистентной депрессией по сравнению с отвечающими на антидепрессивную терапию [43], имелась тенденция к тому, что сниженное значение NLR служит предиктором терапевтически резистентной депрессии (p = 0,060) [43]. В другой статье связь NLR с ответом на терапию отсутствовала [30]. Более высокое значение NLR было связано с лучшим ответом на фармакологическое лечение депрессии, но между NLR и достижением ремиссии связи не было [32]. Показатель NLR снижался по мере снижения показателей по шкале HADM-21, но только при первом ДЭ,

такая взаимосвязь отсутствовала при рекуррентной депрессии [22]. В другой работе были обнаружены гендерные различия в зависимости NLR от ответа на терапию (последнее оценено по мере изменения показателей по шкале HDRS): у мужчин корреляция между переменными была прямой, у женщин — обратной [35]. В одном из исследований [14] был получен результат, согласно которому пациенты с БДР после проведенного лечения СИОЗС не отличались от здоровых лиц по данному показателю, хотя такие различия и наблюдались до терапии, что также может указывать на потенциальное использование NLR как маркера ответа на терапию. Значение PLR было выше у пациентов с терапевтически резистентной депрессией по сравнению с больными депрессией, чувствительной к терапии [30] в одном исследовании, в другом между PLR и терапевтическим ответом не было статистически значимых различий [34]. Связь показателя MLR с ответом на терапию отсутствует по результатам двух работ [30, 44]. Также наблюдалась закономерность, что при первом ДЭ MLR снижался в ходе лечения и уменьшения выраженности депрессии по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-21), но это не оказывалось так для РДР [22]. Связь показателя SII с ответом на терапию отсутствовала [30]. Таким образом, в настоящий момент только NLR можно рассматривать как потенциальный предиктор ответа на терапию при депрессии, хотя даже для него результаты смешанные.

При биполярной депрессии, по данным одного исследования, связи показателей NLR, SII, MLR с ответом на терапию обнаружено не было [30].

8) Связь ГКВ с суицидальным поведением и мышлением

Результаты для *монополярной депрессии* были следующими. NLR был выше у пациентов с депрессией с суицидальными попытками в анамнезе [15, 44, 45]; присутствовала прямая корреляция между значением NLR и показателями по подшкале суицидальной идеации шкалы CSSR-S [45], а по другим данным — слабая прямая корреляция с выраженностью суицидального риска по шкале 8Q [17, 37]. Показатель NLR являлся предиктором недавней попытки суицида согласно анализу логистической регрессии одного из исследований [15] и предиктором суицидального поведения согласно другому [31]. Значение NLR было снижено у лиц с депрессией без суицидальной попытки в анамнезе по сравнению с теми, кто ее имел [31], при этом лица с недавней суицидальной попыткой (до 8 дней) и суицидальной попыткой в анамнезе в более отдаленном времени не различались друг от друга по уровню NLR [31]. Таким образом, результаты шести исследований согласуются между собой. В других четырех исследованиях эти закономерности [20, 30, 33] и корреляции [34] отсутствовали, также у пациентов с высоким и умеренным суицидальным риском значения NLR статистически значимо не различались [44], отсутствует корреляция между количеством суицидальных попыток и уровнем NLR [31]. Уровень NLR не различался у пациентов, у которых в ходе восьминедельного курса лечения СИОЗС развилось антидепрессант-ассоциированное усиление суицидального риска, и у пациентов, у которого этого не было [45].

Показатель PLR изучали в восьми исследованиях. PLR был выше у пациентов с депрессией с суицидальными попытками в анамнезе по данным двух исследований [20, 45], также присутствует прямая корреляция между значением PLR и показателями по подшкале суицидальной идеации шкалы CSSR-S [45]. В других четырех исследованиях такая закономерность [17, 30, 33, 44] и корреляции [34] отсутствовали. Значения показателя статистически значимо не различаются у пациентов с высоким суицидальным риском по сравнению с пациентами с умеренным суицидальным риском [44]. Лица с недавней попыткой суицида не отличались по уровню PLR от тех, у кого суицидальная попытка была в отдаленном прошлом [31], отсутствовала корреляция между количеством суицидальных попыток и уровнем PLR [31]. Уровень PLR не различался у пациентов, у которых в ходе восьминедельного курса лечения СИОЗС развилось СИОЗС-ассоциированное усиление суицидального риска, и у пациентов, у которыхо этого побочного эффекта не было спустя 8 недель терапии [45].

Параметр MLR изучали в шести исследованиях. Он был выше у пациентов с попыткой суицида в анамнезе, чем без нее [44], выше у пациентов с высоким суицидальным риском, чем с умеренным [44], выше у пациентов с суицидальной попыткой в анамнезе, чем у пациентов без суицидальных попыток и без суицидальной идеации [17]. Показатель MLR имел слабую прямую корреляцию с выраженностью суицидального риска по шкале 8Q [17]. Также была обнаружена слабая прямая корреляция между выраженностью суицидального поведения и MLR [37], а в другой MLR не был статистически значимо выше у пациентов с суицидальной попыткой по сравнению с пациентами без нее [30]. Есть данные, свидетельствующие о том, что корреляции между MLR и суицидальным риском отсутствуют [34].

Параметр SII был выше у тех пациентов, у которых есть суицидальная попытка в анамнезе, кроме того, существует положительная корреляция между значением SII и числом суицидальных попыток [38]. В двух исследованиях данные не подтвердились, SII не был статистически значимо выше у пациентов с суицидальной попыткой [30, 46].

При *биполярной депрессии* значения NLR, PLR, MLR и SII не были выше у пациентов с БАР-Д с суицидальной попыткой по сравнению с пациентами с БАР-Д без суицидальных попыток в анамнезе [30, 33].

IIa. Результаты ROC-анализов, оценивающих ГКВ в качестве маркеров клинических характеристик депрессии

Восемь статей содержат данные о проведении ROC-анализа, направленного на оценку ГКВ в качестве маркеров тех или иных клинических характеристик депрессии (клинические формы аффективных нарушений, тяжесть депрессивного состояния и суицидный риск) (см. табл. П5 в электронном приложении по ссылке https://psypharma.ru/prilozhenie5).

1) Суицидальный риск при монополярной депрессии

Данные о проведении ROC-анализа по показателю NLR содержались в трех работах. В первой пороговое значение составило 1,76 со значением

AUC = 0,750 (95%-ный ДИ [0,63; 0,88], p = 0,003), уровнями чувствительности и специфичности 73 и 71 % [45], т. е. тест с NLR в качестве предиктора суицидального риска имел умеренную информативность. В другой пороговое значение составило 1,54 (AUC = 0,669, p = 0,031), и хотя уровень чувствительности был достаточно высоким (88,2 %), был выявлен низкий уровень специфичности (40,7 %) [44]. В третьем исследовании [31] приведенные результаты были статистически незначимы. Хотя есть данные ROC-анализа по показателю PLR [45] о пороговом значении 139,5, чувствительности 69 % и специфичности 64 % (AUC = 0,64 95%-ный ДИ [0,49; 0,80]), уровень значимости остается на уровне тенденции (p = 0,09), что указывает на неинформативность PLR в качестве маркера суицидального риска. Параметр MLR изучался в качестве маркера суицидального риска в одном исследовании [44], ограничением использования является низкий уровень специфичности (46,4 %). Хотя SII по данным ROC-анализа одного из исследований может быть использован как маркер суицидального риска (AUC = 0,661; p = 0,002), он имеет ограничения в виде относительно низкого уровня специфичности (63,2 %) [38].

2) Тяжесть симптомов при монополярной депрессии

Данные о проведении ROC-анализа в отношении показателя NLR содержались в трех работах. В двух из них для ответа на поставленный исследовательский вопрос было недостаточно данных [26, 27]. В третьем исследовании [36] тяжесть оценивали косвенно: насколько NLR может быть информативен для разграничения пациентов из группы, у которых первичным диагнозом было БДР, и лишь впоследствии развилось социальное тревожное расстройство (СТР) (тяжесть симптоматики в этой группе была более выражена, было больше атипичных симптомов), и тех, у кого наблюдалась обратная клиническая ситуация (сначала диагностировано СТР, затем — БДР). Пороговое значение NLR в этом случае — 2,01, чувствительность — 62,2, специфичность — 62,3, таким образом, с учетом AUC = 0,632, 95%-ного ДИ [0,555; 0, 710] и p = 0,002 тест имеет слабую информативность.

Данные ROC-анализа по показателям PLR, MLR не оказались статистически значимыми [36, 38].

В описанном выше исследовании [36], где сравнивались пациенты с БДР и СТР (первичный диагноз — депрессия) и пациенты, у которых диагностированы СТР и БДР (СТР — первичный диагноз), SII оказался информативным в установлении принадлежности пациента к одной из групп, но эта информативность была слабой (AUC = 0,629 95%-ный ДИ [0,550; 0,707] и p = 0,002), как и чувствительность (58,1 %) и специфичность (57,7 %), пороговое значение 520. В другой работе данные ROC-анализа были полными и обладали статистической значимостью [27], но чувствительность в отношении использования SII для определения пациентов с более тяжелым течением БДР составила всего 36,4 %.

Результаты по показателю SIRI оказались схожими с таковыми для SII по данным того же исследования [36] по информативности, чувствительности и специфичности (AUC = 0,626, 95%-ный ДИ [0,548; 0, 705] и p = 0,003; 56,8 %; 56,9 %, пороговое значение 1006).

3) ГКВ в качестве маркера полярности аффективного эпизода

По данным одного исследования, ни один из изучаемых ГКВ (NLR, PLR, MLR, SII) не может быть использован в качестве лабораторного маркера, позволяющего различить пациентов с маниакальной и депрессивной фазами БАР [24]. Для всех маркеров, кроме NLR, $p > 0,05$, в случае NLR уровень специфичности 20,7 %.

III. Результаты по третьему исследовательскому вопросу: связь ГКВ с ИМТ и компонентами метаболического синдрома у пациентов с депрессией

В 15 из 35 включенных в обзор исследований в числе анализируемых параметров присутствуют метаболические показатели, из них лишь в шести анализировали связь этих показателей с ГКВ (см. табл. П6 в электронном приложении по ссылке https://psypharma.ru/prilozhenie5).

1) Монополярная депрессия

Связь NLR с ИМТ проанализирована в трех исследованиях [16, 32, 37], в двух из них между параметрами нет статистически значимых корреляций [16, 32], в третьем обнаружена слабая положительная корреляция [37]. В одной работе выявлена прямая корреляция между SII и ИМТ [38].

2) Биполярная депрессия

Отсутствовали корреляции между NLR и ИМТ [25] и между SII и ИМТ [12, 25]. По результатам одного исследования (опубликовано в статье [11], не включенной в обзор по причине, указанной выше), отсутствовала корреляция между SIRI и ИМТ.

Таким образом, результаты двух исследований подтвердили наличие связи между уровнем ГКВ, а именно NLR [37] и SII [38], и ИМТ (в обоих случаях — у пациентов с БДР), однако сила этой связи невелика. Не найдено исследований, в которых оценивали бы связь ГКВ с компонентами метаболического синдрома.

Обсуждение

В систематическом обзоре обобщены данные 35 исследований, посвященных роли ГКВ, в частности, NLR, PLR, MLR, SII и SIRI, в диагностике и оценке клинических характеристик ДЭ в рамках расстройств аффективного спектра. В соответствии с полученными результатами можно дать три основных ответа на исследовательские вопросы.

I. *Какие из показателей ГКВ являются информативными для выделения ДЭ в рамках РДР и БАР?*

Большинство исследований, однако не все, подтвердили, что показатели NLR и PLR значимо выше среди пациентов с БДР по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы. Для БАР-Д показатели NLR выше, а PLR ниже, чем в контрольной группе. По результатам ROC-анализа наиболее информативными в качестве потенциальных диагностических биомаркеров депрессии представляются коэффициент PLR для БДР и NLR для БАР-Д. Однако

значения AUC ниже клинически значимого порога 0,7, что указывает на потенциальную, но ограниченную диагностическую ценность.

II. *Имеется ли связь ГКВ с клиническими характеристиками, отражающими тяжесть и/или остроту расстройств настроения?*

Выявлены противоречивые результаты анализа зависимости тяжести БДР от показателей NLR, PLR и MLR. В двух исследованиях выявлена связь SII с тяжестью симптомов депрессии, что делает SII более стабильным маркером воспалительной нагрузки при БДР [27, 38]. Для БАР-Д не было выявлено связи ГКВ с тяжестью симптомов депрессии [12, 30]. В четырех исследованиях повышение NLR и/или SII связано с маниакальными эпизодами, но не с депрессивными фазами [23, 30, 39, 40], однако в еще в одном исследовании [24] различий выявлено не было, что может объясняться фактором сезонности. Так, в одной работе у пациентов с БАР повышение NLR и SII наблюдалось только в осенне-зимний период [25].

Согласно результатам исследования, в котором изучалась связь ГКВ с рекуррентностью депрессии, значения PLR были ниже у пациентов с первым ДЭ по сравнению с РДР, значения SII при первом ДЭ были ниже, чем у представителей контрольной группы, но с РДР различия исчезали [23]. Некоторые исследования указывают на связь NLR с ответом на терапию антидепрессантами, хотя результаты оказались смешанными.

Связь NLR с суицидальными попытками и суицидальным мышлением у пациентов с БДР обнаружена в шести исследованиях. Однако в четырех работах различий не выявлено. Для пациентов с БАР связь ГКВ с суицидальными попытками не обнаружена. По результатам ROC-анализа ассоциаций с суицидальным риском при БДР наиболее информативным оказался NLR (AUC = 0,750) [45].

III. *Имеется ли взаимосвязь ГКВ с ИМТ и компонентами метаболического синдрома?*

В двух работах была выявлена слабая связь NLR и SII с ИМТ у пациентов с БДР [37, 38]. Отсутствие данных о связи ГКВ с компонентами метаболического синдрома — значительный пробел, требующий внимания в будущих работах.

Полученные результаты о связи более высоких значений показателей NLR и PLR у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми испытуемыми согласуются с результатами более ранних метаанализов, в которых также отмечалось значимое повышение этих маркеров у пациентов с БДР и БАД-Д [6-8]. Вместе с тем авторы подчеркивают высокую гетерогенность исследований, связанную как с различиями в дизайне и характеристиках выборок, так и с методами оценки депрессивной симптоматики и терапии.

Следует отметить, что NLR изначально был предложен как прогностический показатель тяжести состояния у пациентов в критических состояниях и отражает баланс между активностью врожденного (нейтрофилы) и адаптивного (лимфоциты) иммунитета [47]. Это делает его удобным и экономически эффективным биомаркером для клинической и исследовательской практики.

Показатель PLR, в свою очередь, также отражает системное воспаление, но включает влияние тромбоцитарного звена. Тромбоциты активно участвуют не только в коагуляции, но и в воспалительных реакциях: они регулируют проницаемость сосудистой стенки, способствуют миграции нейтрофилов и моноцитов, а также участвуют в иммунной модуляции через экспрессию рецепторов и медиаторов. Существенный интерес вызывает их связь с серотонинергической системой. Тромбоциты содержат значительное количество серотонина, экспрессируют его рецепторы (в частности, 5-HT2A) и транспортеры, аналогичные тем, что представлены в центральной нервной системе [48]. Ранее сообщалось, что PLR может быть повышен у пациентов с депрессией, совершивших суицидальные попытки, особенно с высокой летальностью [49]. У этих пациентов также чаще наблюдаются повышенные уровни импульсивности и агрессии — черты, характерные для маниакальных и смешанных состояний. Ряд исследований указывает на то, что уровень серотонина в тромбоцитах у суицидентов значительно ниже, чем у лиц без суицидального поведения, а количество 5-HT2A-рецепторов выше [50, 51]. Эти данные подкрепляют гипотезу о связи между тромбоцитарной функцией, серотонинергической дисрегуляцией и суицидальным поведением у пациентов с аффективными расстройствами, особенно при БАР. Возможно, дальнейшее изучение PLR в контексте смешанных состояний и высокого суицидального риска при БАР позволит выявить клинически значимые биомаркеры риска.

Важной особенностью нашего обзора является систематический анализ связи клинических характеристик депрессии с ГКВ. Хотя количество таких исследований пока ограничено, а результаты неоднородны, можно выделить несколько перспективных направлений: роль NLR и SII в стратификации тяжести депрессии, ассоциации PLR с суицидальным риском, а также возможные различия в уровнях ГКВ между первым ДЭ и дальнейшими ДЭ.

Одним из наиболее перспективных направлений применения ГКВ может стать их использование для дифференциальной диагностики биполярной и монополярной депрессии. Согласно результатам данного обзора, уровни NLR и SII в большей части исследований выше при БАР-Д, чем при РДР, тогда как PLR может быть ниже. Это указывает на потенциал использования ГКВ в качестве стратификационных биомаркеров. Патофизиологически данные различия могут быть связаны с более выраженной нейровоспалительной компонентой при биполярной депрессии, активацией микроглии благодаря высокому уровню IL-6, IL-1b, TNF-a, более активной дисрегуляцией моноаминовых систем, а также более высокой коморбидностью с метаболическими нарушениями [52].

Имеющиеся данные о связи ГКВ с ответом на терапию указывают на потенциальную возможность их использования в качестве предиктивных биомаркеров для прогнозирования терапевтического ответа и риска формирования лекарственной резистентности. Кроме того, изучение роли системного

воспаления в патогенезе аффективных расстройств открывает перспективу разработки новых терапевтических стратегий, основанных на использовании препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (таких как ингибиторы циклооксигеназы-2, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы цитокинов, статины). Уже получены предварительные данные об эффективности подобных стратегий при лечении депрессии [53], однако это требует подтверждения в более крупных и методологически строгих исследованиях, в том числе в выборках, стратифицированных на основе маркеров системного воспаления, что должно способствовать персонализации лечения.

Текущий обзор имеет ряд ограничений. Во-первых, следует учитывать, что на данные результаты могли повлиять неучтенные факторы, такие как образ жизни, курение, ИМТ, пол и этническая принадлежность, которые анализировались не во всех исследованиях. Кроме того, на результаты может влиять наличие психофармакологического лечения. Для лучшего понимания влияния психофармакологического лечения на ГКВ необходимы дополнительные исследования на пациентах, не принимавших препараты, а также исследования до и после лечения. Во-вторых, была обнаружена высокая неоднородность между исследованиями, что частично ограничивает возможность обобщения результатов. В-третьих, открытым остается вопрос о связи исследуемых ГКВ с другими периферическими маркерами активации иммунной системы у пациентов с депрессией, такими как IL-6, IL-1b, TNF и С-реактивный белок, которые в настоящем обзоре не были рассмотрены.

Заключение

Обобщение результатов исследований, включенных в систематический обзор, подтверждает повышение ГКВ при депрессии (в рамках как БДР, так и БАР), что согласуется с результатами предыдущих систематических обзоров и метаанализов. При достаточно высокой гетерогенности исследований и неоднородности полученных данных полученные результаты позволяют говорить о прямой связи между уровнем ГКВ и тяжестью депрессии при БДР (при БАР связь ГКВ с тяжестью депрессии в отобранных исследованиях не изучали). Кроме того, более высокий уровень ГКВ при депрессии в рамках БДР ассоциирован с наличием суицидального поведения (для БАР такие данные отсутствуют). Результаты ряда исследований, в которых изучали связь ГКВ с нозологической принадлежностью депрессии и с фазой аффективного расстройства, свидетельствуют о более высоком уровне ГКВ при биполярной депрессии по сравнению с БДР, а также о более высоком уровне ГКВ при мании по сравнению с биполярной депрессией, но другие исследования не подтверждают эти данные. В ряде исследований был проведен ROC-анализ с определением пороговых значений, однако в большинстве случаев отсутствие статистической значимости и недостаточно высокие показатели чувствительности и специфичности не дают оснований на сегодняшний день говорить о практической применимости ГКВ в качестве диагностических или прогностических биомаркеров. Ни в одном из включенных в обзор исследований не оценивали связь ГКВ с метаболическим синдромом или его отдельными компонентами. Вместе с тем в ряде работ изучали связь ГКВ с ИМТ, при этом в двух исследованиях отмечена положительная корреляция между этими показателями.

Таким образом, несмотря на имеющиеся ограничения, представленный систематический обзор подтверждает роль системного воспаления в патогенезе аффективных расстройств и обосновывает потенциальную клиническую ценность ГКВ. Дальнейшие исследования, сфокусированные на стандартизации методов, учете конфаундеров и изучении связи ГКВ с метаболическими параметрами, необходимы для внедрения этих показателей в реальную клиническую практику с целью совершенствования диагностики и персонализации терапии депрессивных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pastis I., Santos M.G., Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: Beyond the monoamine hypothesis // Front Behav Neurosci. – 2024. – Vol. 17. – Art. 1282242. – https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1282242
2. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor a and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // Brain Behav Immun. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001
3. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target // Nat Rev Immunol. – 2016. – Vol. 16 (1). – Pp. 22–34. – https://doi.org/10.1038/nri.2015.5
4. Kappelmann N., Lewis G., Dantzer R. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // Mol Psychiatry. – 2018. – Vol. 23 (2). – Pp. 335–343. – https://doi.org/10.1038/mp.2016.167
5. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имен В.М. Бехтерева. – 2024. – Т. 58, № 1. – С. 47–55. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-794

REFERENCES

1. Pastis I., Santos M.G., Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: Beyond the monoamine hypothesis // Front Behav Neurosci. – 2024. – Vol. 17. – Art. 1282242. – https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1282242
2. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor a and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // Brain Behav Immun. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001
3. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target // Nat Rev Immunol. – 2016. – Vol. 16 (1). – Pp. 22–34. – https://doi.org/10.1038/nri.2015.5
4. Kappelmann N., Lewis G., Dantzer R. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // Mol Psychiatry. – 2018. – Vol. 23 (2). – Pp. 335–343. – https://doi.org/10.1038/mp.2016.167
5. Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kas'janov E.D., Mazo G.Je. Rol' gematologicheskih kojefficientov sistemnogo vospalenija v diagnostike i ocenke riska affektivnyh rasstrojstv // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imen V.M. Behtereva. – 2024. – T. 58, № 1. – S. 47–55. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-794

6. Mazza M.G., Lucchi S., Tringali A.G.M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 84 (pt. A). – Pp. 229–236. – https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012
7. Su M., Ouyang X., Song Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis // J Affect Disord. – 2022. – Vol. 308. – Pp. 375–383. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038
8. Cheng Y., Wang Y., Wang X. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: An updated systematic review and meta-analysis // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 893097. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.893097
9. Popov M.Yu., Popov Yu.V., Kosterin D.N., Lepik O.V. Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: A scoping review // Consortium Psychiatricum. – 2024. – Vol. 5 (2). – Pp. 45–61. – https://doi.org/10.17816/CP15514
10. Study Quality Assessment Tools. – URL: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools (accessed April 27, 2025).
11. Murata S., Baig N., Decker K., Halaris A. Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) at baseline predicts clinical response for a subset of treatment-resistant bipolar depressed patients // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13 (9). – Art. 1408. – https://doi.org/10.3390/jpm13091408
12. Decker K., Murata S., Baig N. et al. Utilizing the systemic immune-inflammation index and blood-based biomarkers in association with treatment responsiveness amongst patients with treatment-resistant bipolar depression // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13 (8). – Art. 1245. – https://doi.org/10.3390/jpm13081245
13. Demir S., Atli A., Bulut M. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 2253–2258. – https://doi.org/10.3390/ijms25084310
14. Demircan F., Gözel N., Kılınç F. et al. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder // Neurol Ther. – 2016. – Vol. 5 (1). – Pp. 27–33. – https://doi.org/10.1007/s40120-015-0039-8
15. Ekinci O., Ekinci A. The Connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: A specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio // Nord J Psychiatry. – 2017. – Vol. 71 (8). – Pp. 574–580. – https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1363285
16. Euteneuer F., Dannehl K., Del Rey A. et al. Peripheral immune alterations in major depression: The role of subtypes and pathogenetic characteristics // Front Psychiatry. – 2017. – Vol. 8. – Art. 250. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00250
17. Puangsri P., Ninla-Aesong P. Potential usefulness of complete blood count parameters and inflammatory ratios as simple biomarkers of depression and suicide risk in drug-naïve adolescents with major depressive disorder // Psychiatry Res. – 2021. – Vol. 305. – Art. 114216. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114216
18. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders // J Affect Disord. – 2022. – Vol. 309. – Pp. 221–228. – https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9
19. Liu Y., Li C., Ren H. et al. The relationship of peripheral blood cell inflammatory biomarkers and psychological stress in unmedicated major depressive disorder // J Psychiatr Res. – 2024. – No. 176. – Pp. 155–162. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.013
20. Önen Ö., ÖzekErkuran H., Bağ Ö., Abacıgil F. Blood count parameters as inflammation indicators in children and adolescents diagnosed with depressive disorder // Psychiatry Clin Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 31 (4). – Pp. 425–433. – https://doi.org/ 10.5152/pcp.2021.21137
21. Paniagua G., González-Blanco L., Sáiz P.A. et al. Platelet and white blood-cell-based ratios: Differential inflammatory markers of severe mental disorders? // Span J Psychiatry Ment Health. – 2023. – Art. S2950-2853(23)00008-X. – https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.03.002
22. Singh D., Guest P.C., Dobrowolny H. et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression // J Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 74. – https://doi.org/10.1186/s12974-022-02429-7
23. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Xu H. et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22 (1). – Art. 150. – https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9
24. Dadouli K., Janho M.B., Hatziefthimiou A., et al. Neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammatory index in different states of bipolar disorder // Brain Sci. – 2022. – Vol. 12 (8). – Art. 1034. – https://doi.org/10.3390/brainsci12081034
25. Dallaspezia S., Cardaci V., Mazza M.G. et al. Higher seasonal variation of systemic inflammation in bipolar disorder // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25 (8). – Art. 4310. – https://doi.org/10.3390/ijms25084310
26. Aydin Sunbul E., Sunbul M., Yanartas O. et al. Increased Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors // Psychiatry Investig. – 2016. – Vol. 13 (1). – Pp. 121–126. – https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.121

6. Mazza M.G., Lucchi S., Tringali A.G.M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 84 (pt. A). – Pp. 229–236. – https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012
7. Su M., Ouyang X., Song Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis // J Affect Disord. – 2022. – Vol. 308. – Pp. 375–383. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038
8. Cheng Y., Wang Y., Wang X. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: An updated systematic review and meta-analysis // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 893097. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.893097
9. Popov M.Yu., Popov Yu.V., Kosterin D.N., Lepik O.V. Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: A scoping review // Consortium Psychiatricum. – 2024. – Vol. 5 (2). – Pp. 45–61. – https://doi.org/10.17816/CP15514
10. Study Quality Assessment Tools. – URL: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools (accessed April 27, 2025).
11. Murata S., Baig N., Decker K., Halaris A. Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) at baseline predicts clinical response for a subset of treatment-resistant bipolar depressed patients // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13 (9). – Art. 1408. – https://doi.org/10.3390/jpm13091408
12. Decker K., Murata S., Baig N. et al. Utilizing the systemic immune-inflammation index and blood-based biomarkers in association with treatment responsiveness amongst patients with treatment-resistant bipolar depression // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13 (8). – Art. 1245. – https://doi.org/10.3390/jpm13081245
13. Demir S., Atli A., Bulut M. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 2253–2258. – https://doi.org/10.3390/ijms25084310
14. Demircan F., Gözel N., Kılınç F. et al. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder // Neurol Ther. – 2016. – Vol. 5 (1). – Pp. 27–33. – https://doi.org/10.1007/s40120-015-0039-8
15. Ekinci O., Ekinci A. The Connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: A specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio // Nord J Psychiatry. – 2017. – Vol. 71 (8). – Pp. 574–580. – https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1363285
16. Euteneuer F., Dannehl K., Del Rey A. et al. Peripheral immune alterations in major depression: The role of subtypes and pathogenetic characteristics // Front Psychiatry. – 2017. – Vol. 8. – Art. 250. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00250
17. Puangsri P., Ninla-Aesong P. Potential usefulness of complete blood count parameters and inflammatory ratios as simple biomarkers of depression and suicide risk in drug-naïve adolescents with major depressive disorder // Psychiatry Res. – 2021. – Vol. 305. – Art. 114216. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114216
18. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders // J Affect Disord. – 2022. – Vol. 309. – Pp. 221–228. – https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9
19. Liu Y., Li C., Ren H. et al. The relationship of peripheral blood cell inflammatory biomarkers and psychological stress in unmedicated major depressive disorder // J Psychiatr Res. – 2024. – No. 176. – Pp. 155–162. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.013
20. Önen Ö., ÖzekErkuran H., Bağ Ö., Abacıgil F. Blood count parameters as inflammation indicators in children and adolescents diagnosed with depressive disorder // Psychiatry Clin Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 31 (4). – Pp. 425–433. – https://doi.org/ 10.5152/pcp.2021.21137
21. Paniagua G., González-Blanco L., Sáiz P.A. et al. Platelet and white blood-cell-based ratios: Differential inflammatory markers of severe mental disorders? // Span J Psychiatry Ment Health. – 2023. – Art. S2950-2853(23)00008-X. – https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.03.002
22. Singh D., Guest P.C., Dobrowolny H. et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression // J Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 74. – https://doi.org/10.1186/s12974-022-02429-7
23. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Xu H. et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22 (1). – Art. 150. – https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9
24. Dadouli K., Janho M.B., Hatziefthimiou A., et al. Neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammatory index in different states of bipolar disorder // Brain Sci. – 2022. – Vol. 12 (8). – Art. 1034. – https://doi.org/10.3390/brainsci12081034
25. Dallaspezia S., Cardaci V., Mazza M.G. et al. Higher seasonal variation of systemic inflammation in bipolar disorder // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25 (8). – Art. 4310. – https://doi.org/10.3390/ijms25084310
26. Aydin Sunbul E., Sunbul M., Yanartas O. et al. Increased Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors // Psychiatry Investig. – 2016. – Vol. 13 (1). – Pp. 121–126. – https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.121

27. Cui S., Li J., Liu Y. et al. Correlation of systemic immune–inflammation index and moderate/major depression in patients with depressive disorders: A large sample cross–sectional study // Front Psychiatry. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1159889. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1159889
28. Adhikari A., Dikshit R., Karia S. et al. Neutrophil–lymphocyte ratio and c–reactive protein level in patients with major depressive disorder before and after pharmacotherapy // East Asian Arch Psychiatry. – 2018. – Vol. 28 (2). – Pp. 53–58.
29. Kayhan F., Gündüz Ş., Ersoy S.A. et al. Relationships of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios with the severity of major depression // Psychiatry Res. – 2017. – Vol. 247. – Pp. 332–335. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.016
30. Kucukkarapinar M., Erbil D., Keles İ., Karadag F. Association between mood disorder severity, treatment response and systemic inflammatory markers: Exploring the role of NLR, PLR, MLR, and SII // Psychiatry Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 34 (1). – Pp. 19–28. – https://doi.org/10.5152/pcp.2024.23760
31. Velasco Á., Rodríguez–Revuelta J., Olié E. et al. Neutrophil–to–lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior // Eur Psychiatry. – 2020. – Vol. 63 (1). – Art. e14. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20
32. Vos C.F., Birkenhäger T.K., Nolen W.A. et al. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and white blood cell count with response to pharmacotherapy in unipolar psychotic depression: An exploratory analysis // Brain Behav Immun Health. – 2021. – Vol. 16. – Art. 100319. – https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100319
33. Koureta A., Asimakopoulos L.O., Bozikas V.P., Agorastos A. Immune cell ratios are higher in bipolar affective than unipolar depressive disorder and modulated by mood episode: A retrospective, cross–sectional study // Brain Sci. – 2023. – Vol. 13 (3). – Art. 448. – https://doi.org/10.3390/brainsci13030448
34. Puangsri P., Jinanarong V., Ninla–Aesong P. Impact of antidepressant treatment on complete blood count parameters and inflammatory ratios in adolescents with major depressive disorder // J Psychiatr Res. – 2023. – Vol. 157. – Pp. 26–35. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.017
35. Paolini M., Harrington Y., Raffaelli L. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and antidepressant treatment response in patients with major depressive disorder: Effect of sex and hippocampal volume // Eur Neuropsychopharmacol. – 2023. – Vol. 76. – Pp. 52–60. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.010
36. Berkol T.D., Özönder Ünal I. Exploring the clinical characteristics and etiological factors of comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder // Biomol Biomed. – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 1136–1145. – https://doi.org/10.17305/bb.2023.9690
37. Ninla–Aesong P., Puangsri P., Kietdumrongwong P. et al. Being overweight and obese increases suicide risk, the severity of depression, and the inflammatory response in adolescents with major depressive disorders // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1197775. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197775
38. Cui S., Liu Z., Liu Y. et al. Correlation between systemic immune–inflammation index and suicide attempts in children and adolescents with first–episode, drug–naïve major depressive disorder during the COVID–19 pandemic // J Inflamm Res. – 2023. – Vol. 16. – Pp. 4451–4460. – https://doi.org/10.2147/JIR.S433397
39. Dionisie V., Filip G.A., Manea M.C. et al. Neutrophil–to–lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: A quest for biological markers // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10 (9). – Art. 1924. – https://doi.org/10.3390/jcm10091924
40. Fusar–Poli L., Natale A., Amerio A. et al. Neutrophil–to–lymphocyte, platelet–to–lymphocyte and monocyte–to–lymphocyte ratio in bipolar disorder // Brain Sci. – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 58. – https://doi.org/10.3390/brainsci11010058
41. Zhong X., Qiang Y., Wang L. et al. Peripheral immunity and risk of incident brain disorders: A prospective cohort study of 161,968 participants // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 382. – https://doi.org/10.1038/s41398–023–02683–0
42. Zeng J., Zhang Y., Xiang Y. et al. Optimizing multi–domain hematologic biomarkers and clinical features for the differential diagnosis of unipolar depression and bipolar depression // Npj Ment Health Res. – 2023. – Vol. 2 (1). – Art. 4. – https://doi.org/10.1038/s44184–023–00024–z
43. Buoli M., Capuzzi E., Caldiroli A. et al. Clinical and Biological Factors Are Associated with treatment–resistant depression // Behav Sci (Basel). – 2022. – Vol. 12 (2). – Art. 34. – https://doi.org/10.3390/bs12020034
44. Pethő B., Kovács M.Á., Simon D. et al. Investigation of peripheral inflammatory biomarkers in association with suicide risk in major depressive disorder // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1321354. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1321354
45. Amitai M., Kaffman S., Kroizer E. et al. Neutrophil–to–lymphocyte and platelet–to–lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors // Brain Behav Immun. – 2022. – Vol. 104. – Pp. 31–38. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.018
46. Gundogdu Meydaneri G., Meydaneri S. Can Neutrophil lymphocyte ratio predict the likelihood of suicide in patients with major depression? // Cureus. – 2018. – Vol. 10 (4). – e2510. – https://doi.org/10.7759/cureus.2510
47. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // Bratisl Lek Listy. – 2001. – Vol. 102 (1). – Pp. 5–14.

27. Cui S., Li J., Liu Y. et al. Correlation of systemic immune–inflammation index and moderate/major depression in patients with depressive disorders: A large sample cross–sectional study // Front Psychiatry. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1159889. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1159889
28. Adhikari A., Dikshit R., Karia S. et al. Neutrophil–lymphocyte ratio and c–reactive protein level in patients with major depressive disorder before and after pharmacotherapy // East Asian Arch Psychiatry. – 2018. – Vol. 28 (2). – Pp. 53–58.
29. Kayhan F., Gündüz Ş., Ersoy S.A. et al. Relationships of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios with the severity of major depression // Psychiatry Res. – 2017. – Vol. 247. – Pp. 332–335. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.016
30. Kucukkarapinar M., Erbil D., Keles İ., Karadag F. Association between mood disorder severity, treatment response and systemic inflammatory markers: Exploring the role of NLR, PLR, MLR, and SII // Psychiatry Clin Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 34 (1). – Pp. 19–28. – https://doi.org/10.5152/pcp.2024.23760
31. Velasco Á., Rodríguez–Revuelta J., Olié E. et al. Neutrophil–to–lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior // Eur Psychiatry. – 2020. – Vol. 63 (1). – Art. e14. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20
32. Vos C.F., Birkenhäger T.K., Nolen W.A. et al. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and white blood cell count with response to pharmacotherapy in unipolar psychotic depression: An exploratory analysis // Brain Behav Immun Health. – 2021. – Vol. 16. – Art. 100319. – https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100319
33. Koureta A., Asimakopoulos L.O., Bozikas V.P., Agorastos A. Immune cell ratios are higher in bipolar affective than unipolar depressive disorder and modulated by mood episode: A retrospective, cross–sectional study // Brain Sci. – 2023. – Vol. 13 (3). – Art. 448. – https://doi.org/10.3390/brainsci13030448
34. Puangsri P., Jinanarong V., Ninla–Aesong P. Impact of antidepressant treatment on complete blood count parameters and inflammatory ratios in adolescents with major depressive disorder // J Psychiatr Res. – 2023. – Vol. 157. – Pp. 26–35. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.017
35. Paolini M., Harrington Y., Raffaelli L. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and antidepressant treatment response in patients with major depressive disorder: Effect of sex and hippocampal volume // Eur Neuropsychopharmacol. – 2023. – Vol. 76. – Pp. 52–60. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.010
36. Berkol T.D., Özönder Ünal I. Exploring the clinical characteristics and etiological factors of comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder // Biomol Biomed. – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 1136–1145. – https://doi.org/10.17305/bb.2023.9690
37. Ninla–Aesong P., Puangsri P., Kietdumrongwong P. et al. Being overweight and obese increases suicide risk, the severity of depression, and the inflammatory response in adolescents with major depressive disorders // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1197775. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197775
38. Cui S., Liu Z., Liu Y. et al. Correlation between systemic immune–inflammation index and suicide attempts in children and adolescents with first–episode, drug–naïve major depressive disorder during the COVID–19 pandemic // J Inflamm Res. – 2023. – Vol. 16. – Pp. 4451–4460. – https://doi.org/10.2147/JIR.S433397
39. Dionisie V., Filip G.A., Manea M.C. et al. Neutrophil–to–lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: A quest for biological markers // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10 (9). – Art. 1924. – https://doi.org/10.3390/jcm10091924
40. Fusar–Poli L., Natale A., Amerio A. et al. Neutrophil–to–lymphocyte, platelet–to–lymphocyte and monocyte–to–lymphocyte ratio in bipolar disorder // Brain Sci. – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 58. – https://doi.org/10.3390/brainsci11010058
41. Zhong X., Qiang Y., Wang L. et al. Peripheral immunity and risk of incident brain disorders: A prospective cohort study of 161,968 participants // Transl Psychiatry. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 382. – https://doi.org/10.1038/s41398–023–02683–0
42. Zeng J., Zhang Y., Xiang Y. et al. Optimizing multi–domain hematologic biomarkers and clinical features for the differential diagnosis of unipolar depression and bipolar depression // Npj Ment Health Res. – 2023. – Vol. 2 (1). – Art. 4. – https://doi.org/10.1038/s44184–023–00024–z
43. Buoli M., Capuzzi E., Caldiroli A. et al. Clinical and Biological Factors Are Associated with treatment–resistant depression // Behav Sci (Basel). – 2022. – Vol. 12 (2). – Art. 34. – https://doi.org/10.3390/bs12020034
44. Pethő B., Kovács M.Á., Simon D. et al. Investigation of peripheral inflammatory biomarkers in association with suicide risk in major depressive disorder // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1321354. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1321354
45. Amitai M., Kaffman S., Kroizer E. et al. Neutrophil–to–lymphocyte and platelet–to–lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors // Brain Behav Immun. – 2022. – Vol. 104. – Pp. 31–38. – https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.018
46. Gundogdu Meydaneri G., Meydaneri S. Can Neutrophil lymphocyte ratio predict the likelihood of suicide in patients with major depression? // Cureus. – 2018. – Vol. 10 (4). – e2510. – https://doi.org/10.7759/cureus.2510
47. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // Bratisl Lek Listy. – 2001. – Vol. 102 (1). – Pp. 5–14.

48. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells // Front Cardiovasc Med. – 2017. – Vol. 4. – Art. 48. – https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048

49. Giurgiuca A., Schipor S., Caragheorgheopol A. et al. Platelet serotonin as biomarker for assessing suicidal behaviour in patients with bipolar I disorder // Acta Endocrinol (Bucharest). – 2016. – Vol. 12 (3). – Pp. 275–281. – https://doi.org/10.4183/aeb.2016.275

50. Mann J.J., Arango V., Underwood M.D. Serotonin and suicidal behavior // Ann N Y Acad Sci. – 1990. – Vol. 600. – Pp. 476–484. – https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb16903.x

51. Pandey G.N., Dwivedi Y., Rizavi H.S. et al. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims // Am J Psychiatry. – 2002. – Vol. 159 (3). – Pp. 419–429. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.419

52. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain // Nat Rev Neurosci. – 2008. – Vol. 9 (1). – Pp. 46–56. – https://doi.org/10.1038/nrn2297

53. Hang X., Zhang Y., Li J. et al. Comparative efficacy and acceptability of anti-inflammatory agents on major depressive disorder: A network meta-analysis // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 691200. – https://doi.org/10.3389/fphar.2021.691200

48. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells // Front Cardiovasc Med. – 2017. – Vol. 4. – Art. 48. – https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048

49. Giurgiuca A., Schipor S., Caragheorgheopol A. et al. Platelet serotonin as biomarker for assessing suicidal behaviour in patients with bipolar I disorder // Acta Endocrinol (Bucharest). – 2016. – Vol. 12 (3). – Pp. 275–281. – https://doi.org/10.4183/aeb.2016.275

50. Mann J.J., Arango V., Underwood M.D. Serotonin and suicidal behavior // Ann N Y Acad Sci. – 1990. – Vol. 600. – Pp. 476–484. – https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb16903.x

51. Pandey G.N., Dwivedi Y., Rizavi H.S. et al. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims // Am J Psychiatry. – 2002. – Vol. 159 (3). – Pp. 419–429. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.419

52. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain // Nat Rev Neurosci. – 2008. – Vol. 9 (1). – Pp. 46–56. – https://doi.org/10.1038/nrn2297

53. Hang X., Zhang Y., Li J. et al. Comparative efficacy and acceptability of anti-inflammatory agents on major depressive disorder: A network meta-analysis // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 691200. – https://doi.org/10.3389/fphar.2021.691200

Бланк бесплатной подписки на журнал

«Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					

Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ №152-ФЗ "О защите персональных данных" от 27 июля 2006 г.

Дата _____ Подпись _____

Подтверждаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет

Заполненные бланки высылайте по адресу:
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н.
или по *e-mail:* www.psypharma@yandex.ru

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 44–52.
DOI: 10.48612/psyph/787x-859p-1v7v

Перспективы применения биоимпедансометрии в мониторинге метаболических нарушений у больных шизофренией

А.А. Моритц, Д.С. Рерих, М.В. Иванов

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Метаболические нарушения, включающие ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность, широко распространены у пациентов с шизофренией, что связано как с самим заболеванием, так и с побочными эффектами антипсихотической терапии. Эти нарушения значительно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и снижают качество жизни пациентов.

Цель обзора — систематизация имеющихся знаний о возможностях использования биоимпедансометрии для мониторинга состава тела, раннего выявления рисков развития ожирения и других метаболических осложнений.

Материалы и методы исследования. При подготовке обзора литературы использовалось руководство нарративных обзоров CINAR. Был проведен анализ научных публикаций за последние 25 лет из баз данных PubMed и eLIBRARY.RU по ключевым словам, включая оригинальные и обзорные исследования. В итоговый анализ вошли 59 публикаций, среди которых 17 кросс-секционных, 8 лонгитюдных исследований, 8 метаанализов и 3 систематических обзора.

Результаты. Регулярный мониторинг метаболических параметров служит важным компонентом комплексного лечения шизофрении. Биоимпедансный анализ (БИА) представляет собой неинвазивный, безопасный и доступный метод оценки состава тела, позволяющий оценить процент жировой и мышечной массы, уровень гидратации и основной обмен. Преимущества БИА включают высокую точность, возможность динамического наблюдения и простоту использования в клинической практике. Результаты рассмотренных работ показывают, что у пациентов с шизофренией наблюдаются значительные изменения в составе тела, включая снижение мышечной массы, минерализацию костной ткани, а также увеличение гидратации организма.

Заключение. Внедрение биоимпедансометрии в мониторинг у пациентов с шизофренией может улучшить раннее выявление и коррекцию метаболических нарушений, способствуя снижению риска осложнений и улучшению прогноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, биоимпеданс, биоимпедансометрия, метаболические нарушения, тканевый состав тела, нейровоспаление

КОНТАКТЫ: Моритц Арслан Ахмедович, moritzar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5786-5078
Рерих Данила Сергеевич, soteliten@gmail.com, ORCID: 0009-0001-4256-3835
Иванов Михаил Владимирович, profmikhailivanov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7829-2486

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Моритц А.А., Рерих Д.С., Иванов М.В. Перспективы применения биоимпедансометрии в мониторинге метаболических нарушений у больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 44–52. — DOI: 10.48612/psyph/787x-859p-1v7v

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

The Potential of Bioimpedance Measurements for Monitoring Metabolic Disorders in Patients with Schizophrenia

A.A. Moritz, D.S. Roerich, M.V. Ivanov

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Heath of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. Metabolic disturbances, including obesity, dyslipidemia, and insulin resistance, are highly prevalent among patients with schizophrenia. These disturbances are associated both with the disease itself and with the side effects of antipsychotic therapy. Such metabolic abnormalities significantly increase the risk of cardiovascular diseases and reduce life quality of patients.

The **aim** of this review is to systematically consolidate current knowledge on the potential use of bioimpedance analysis (BIA) for monitoring body composition, as well as for the early detection of risks of obesity and other metabolic complications.

Materials and Methods. This literature review was prepared in accordance with the CINAR guidelines for narrative reviews. A comprehensive analysis of scientific publications from the past 25 years was conducted using PubMed and eLIBRARY.RU databases, with searches performed using relevant keywords. Both original research and review articles were included. The final analysis encompassed 59 publications, including 17 cross-sectional studies, 8 longitudinal studies, 8 meta-analyses, and 3 systematic reviews.

Results. Regular monitoring of metabolic parameters is a critical component of the comprehensive treatment of schizophrenia. Bioimpedance analysis (BIA) represents a non-invasive, safe, and accessible method for assessing body composition, allowing to evaluate fat and muscle mass percentages, hydration levels, and basal metabolic rate. The advantages of BIA include high accuracy, the ability to perform dynamic monitoring, and ease of use in clinical practice. The results of the reviewed studies indicate significant alterations in body composition among patients with schizophrenia, including reduced muscle mass, decreased bone mineralization, and increased total body hydration.

Conclusion. The integration of bioimpedance analysis into the routine monitoring of patients with schizophrenia has the potential to improve the early detection and correction of metabolic disturbances. This approach may contribute to reducing the risk of complications and enhance long-term prognosis.

KEYWORDS: schizophrenia, bioimpedance, body tissue composition, metabolic disorders, neuroinflammation

CONTACTS: Moritz Arslan Akhmedovich, moritzar@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5786-5078
Roerich Danila Sergeevich, soteliten@gmail.com, ORCID: 0009-0001-4256-3835
Ivanov Mikhail Vladimirovich, profmikhailivanov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7829-2486

CITATION: Moritz A.A., Roerich D.S., Ivanov M.V. The potential of bioimpedance measurements for monitoring metabolic disorders in patients with schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 3 — Pp. 44–52. — DOI: 10.48612/psyph/787x-859p-1v7v [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out within the framework of the state assignment of FGBNU "V.M. Bekhterev NMIC PN" of the Ministry of Health of Russia 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

Введение

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с шизофренией [1, 2] является ведущей причиной преждевременной смертности [3] и приводит к сокращению продолжительности жизни примерно на 10–25 лет [4]. Ключевым фактором риска сердечно-сосудистой смертности выступает метаболический синдром, играющий важную роль в патогенезе ССЗ [5]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с шизофренией риск возникновения абдоминального ожирения увеличен в 4,4 раза, гипертриглицеридемии — в 2,7 раза, сниженного уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — в 2,4 раза, сахарного диабета — в 1,99 раза, а гипертонии — в 1,4 раза [6]. У больных шизофренией метаболический синдром выявляется с частотой 37–67 %, что в 2–3 раза превышает его распространенность в общей популяции [6, 7]. Регулярный мониторинг метаболических параметров с применением современных методов, одним из которых является биоимпедансный анализ (БИА), служит важным компонентом комплексного лечения шизофрении.

Материалы и методы исследования

При подготовке нарративного обзора литературы применялось руководство для написания нарративных обзоров Consolidation Items for NArrative Review (CINAR) [8]. Цель данного обзора — систематизация имеющихся данных о возможностях использования биоимпедансометрии для мониторинга состава тела, раннего выявления рисков развития ожирения и других метаболических осложнений, связанных как с антипсихотической терапией, так и с самим заболеванием. Для достижения поставленной цели был проведен анализ научной литературы, опубликованной за последние 25 лет, в международных базах данных, таких как PubMed и eLIBRARY.RU. Поиск осуществлялся по ключевым словам: ("Schizophrenia" [MeSH Terms] OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders" [MeSH Terms] OR "schizo*" [Tiab] OR "psychotic" [Tiab] OR "psychosis" [Tiab]) AND ("Bioelectrical impedance analysis" [Tiab] OR "body composition" [Tiab] OR "impedance" [Tiab] OR "body fat" [Tiab] OR "bioimpedance" [Tiab]). В обзор были

включены оригинальные и обзорные статьи, в которых были приведены данные о методе БИА, его применении в психиатрии, в особенности при оценке метаболических нарушений у больных шизофренией. В качестве критериев исключения были определены малая выборка (менее 20 участников), описания клинических случаев, а также тезисы и краткие сообщения, не предоставляющие полноценного научного анализа. В итоговый анализ вошли 59 публикаций, в том числе 17 кросс-секционных, 8 лонгитюдных, 8 метааналитических исследований и 3 систематического обзора. Из общего числа трудов 31 работа была опубликована за последние 5 лет.

Результаты

Патогенетические аспекты развития метаболических нарушений при шизофрении

Высокая распространенность метаболического синдрома среди лиц с шизофренией объясняется в том числе такими важными факторами риска, как связь с самим заболеванием и выбором образа жизни [9, 10]. К примеру, преобладание в клинической картине негативных расстройств, таких как аффективная сглаженность, ангедония, абулия и социальная изоляция, приводит к низкому уровню внимания к собственному здоровью и малоподвижному образу жизни с недостатком физических упражнений [11]. Помимо этого к метаболическим нарушениям приводит как увеличение употребления пациентами табака в попытке самостоятельно снизить выраженность психопродуктивной симптоматики [12], так и нездоровые диетические привычки, прием высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров, что служит результатом недостатка социальной поддержки и низкого дохода [13]. Ограниченная осведомленность о физическом здоровье, социальная стигматизация и недостаточная вовлеченность медицинского персонала, по-видимому, являются препятствиями для активного наблюдения за физическим здоровьем пациентов с шизофренией [14].

В то же время одним из ключевых факторов риска развития метаболического синдрома остается прием антипсихотиков, большинство из которых вызывает метаболические побочные эффекты [15–17]. Кроме того, распространенность метаболического синдрома растет по мере увеличения продолжительности терапии [18]. Существенное значение при этом приобретают также фармакогенетические особенности пациента, которые могут служить предикторами метаболических нарушений на фоне антипсихотической терапии [19]. Согласно критериям The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), метаболический синдром устанавливается при выявлении любых трех из следующих факторов: абдоминальное ожирение (окружность талии < 102 см у мужчин и < 88 см у женщин), гипертриглицеридемия (< 1,7 ммоль/л), снижение ЛПВП (< 1,03 ммоль/л у мужчин, < 1,29 ммоль/л у женщин), артериальная гипертензия (артериальное давление < 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия) и гипергликемия натощак (< 6,1 ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет) [20]. Несмотря на высокую распространенность и клиническую значимость, патофизиология метаболического синдрома, которая включает в себя множество сложных механизмов, остается недостаточно изученной [21].

Жировая ткань, помимо терморегуляции и накопления липидов, выполняет функции эндокринного органа посредством синтеза адипокинов, которые участвуют в регуляции аппетита, метаболизма глюкозы и липидов, воспаления и сердечно-сосудистого гомеостаза [22]. Между тем в провоспалительной среде, возникновение которой обусловлено метаболическими нарушениями, усиливается синтез провоспалительных адипокинов (лептин, чемерин, резистин, висфатин, васпин, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли-альфа) и снижается активность противовоспалительных факторов (адипонектин, фактор роста фибробластов 21, липокалин 2, интерлейкин-10) [22–24].

Нарушение баланса системного воспаления, в свою очередь, является патогенетическим звеном в развитии симптомов шизофрении, в особенности негативной симптоматики [25]. Вызванные негативными расстройствами и приемом антипсихотической терапии метаболические нарушения формируют порочный круг, запуская провоспалительный ответ, который потенциально приводит к усилению выраженности негативных расстройств и, соответственно, к утяжелению метаболических нарушений [26, 27]. Таким образом, метаболические нарушения у пациентов с шизофренией не только играют важную роль в патогенезе заболевания, но и требуют своевременного выявления и коррекции.

Несмотря на это, метаболический синдром часто остается недодиагностированным и, как следствие, не получает своевременной терапии [28]. Разработка и внедрение простых методов скрининга могут повысить выявляемость данного состояния, а также обеспечить более раннее начало коррекционных мероприятий. Одним из таких методов служит БИА, получивший широкое распространение в клинической практике.

Принцип работы и преимущества БИА

Метод БИА широко применяется в клинической практике как один из популярных малоинвазивных способов скрининга состава тела. В его основе лежит двухкомпонентная модель биологической ткани, представленной внутриклеточным и внеклеточным компартментами. В этой модели внеклеточный компартмент рассматривается как резистор, а внутриклеточный компартмент обладает не только резистивными, но и реактивными (емкостными) свойствами [29, 30].

Слабый переменный электрический ток, проходя через биологические ткани, взаимодействует с компонентами, которые имеют суммарный электрический заряд и дипольный электрический момент. Носителями заряда служат подвижные ионы в тканевой

воде, тогда как источниками дипольных моментов выступают заряженные белковые и липидные молекулы клеточных мембран. Проводимость тканей обусловлена движением этих зарядов, а поляризация диполей приводит к временной задержке заряда (диэлектрической релаксации), что и определяет реактивные (емкостные) свойства тканей.

Таким образом, комплексное сопротивление (импеданс), возникающее при прохождении тока через биологические ткани, определяется двумя факторами: электрической проводимостью (сопротивлением) и диэлектрической проницаемостью. Оба показателя зависят от частоты тока. Следовательно, измерение электрического сопротивления и реактивности позволяет охарактеризовать свойства тканей: сопротивление указывает на объем жидкости, а реактивность отражает емкостные свойства клеточных мембран [30]. Кроме того, БИА позволяет определять массу внеклеточной и внутриклеточной жидкости благодаря многочастотному анализу. На низких частотах электрический ток проходит преимущественно через внеклеточную жидкость, тогда как на более высоких частотах он проникает и внутрь клеток, что дает возможность дифференцировать объемы обоих компартментов [31]. Для расчетов применяются эмпирические уравнения, учитывающие измеренные электрические параметры, а также антропометрические данные (рост, вес) [32].

Наконец, важным дополнительным показателем служит фазовый угол, позволяющий оценить целостность клеточных мембран. Чем выше значение фазового угла, тем эффективнее клетки удерживают электрический потенциал, что свидетельствует о лучшей сохранности их мембран [29].

Практическая ценность БИА весьма широка, поскольку этот метод эффективен для раннего выявления нарушений питания в клинических и гериатрических условиях. Более того, иногда БИА позволяет обнаружить изменения еще до того, как они станут заметны по биохимическим или антропометрическим показателям [33]. Отмечено, что низкие значения фазового угла напрямую связаны с повышенной смертностью в клинике критических состояний, например, при циррозе и раке [34]. Более того, снижение фазового угла коррелирует с ухудшением прогноза, ростом риска инфекционных осложнений и повышением летальности у госпитализированных пациентов [35]. Таким образом, в медицинской практике данные БИА нередко рассматривают как предиктор неблагоприятных исходов и используют для мониторинга состояния пациентов, страдающих хроническими заболеваниями [36].

Кроме того, БИА нашел свое применение в крупномасштабных популяционных исследованиях как надежный и предсказуемый инструмент оценки состава тела [37]. БИА выигрывает по ряду параметров в сравнении с другими методами оценки состава тела, прежде всего благодаря простоте, доступности, невысокой стоимости, неинвазивности и безопасности [38]. Хотя индекс массы тела (ИМТ) широко используют для оценки ожирения и рисков сопутствующих заболеваний, он не отражает распределение жира и мышечной массы [32]. Следовательно, на индивидуальном уровне его диагностическая информативность оказывается ниже, чем у БИА, методологическая точность которого в индикации ожирения была подтверждена в ряде клинических исследований [29, 31, 32]. Двойная рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) считается одним из «золотых стандартов» оценки состава тела благодаря высокой точности. Однако данный метод требует дорогостоящего оборудования и участия квалифицированного персонала, а также сопряжен с лучевой нагрузкой [32]. Биоимпедансный анализ, хотя и несколько уступает ДРА по точности, значительно проще и безопаснее при частом применении, поскольку не накладывает ограничений на число повторных измерений [29].

Результаты исследования Z. Boneva-Asiova [39] выявили высокую степень корреляционной взаимосвязи между данными БИА и ДРА при оценке состава тела, что подтверждает надежность и клиническую валидность метода БИА для количественной и качественной диагностики компонентов телесного состава. Компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) позволяют детально визуализировать объем и распределение жировой и мышечной ткани, включая висцеральный жир. Тем не менее проведение этих процедур связано с высокими затратами, сложной логистикой и ограниченной доступностью [36]. Биоимпедансный анализ, напротив, обеспечивает возможность оперативно и без риска для пациента контролировать динамику состава тела при хронических заболеваниях или в критических состояниях [40].

Показатели тканевого состава у больных шизофренией согласно результатам БИА

Исследования последних десятилетий показывают, что БИА может быть эффективным инструментом для оценки метаболических нарушений у пациентов с шизофренией. Его преимущество заключается в возможности детального мониторинга состава тела (жировая и мышечная масса, гидратация, минеральная плотность костей) и метаболических параметров (фазовый угол, скорость основного обмена). Ниже рассмотрены ключевые аспекты тканевого состава у больных шизофренией, влияние антипсихотической терапии, гендерные различия и прогностическая ценность БИА.

Состав тела: жировая и мышечная масса

Исследования демонстрируют вариабельность состава тела у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми. Так, в работе M. Marthoenis [41] у пациентов с шизофренией (n = 195, 148 мужского и 47 женского пола), получавших антипсихотическую терапию, отмечались сниженные показатели мышечной и костной массы, замедленный метаболизм и повышенная гидратация, однако процент жира не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе. В свою очередь, в исследовании, проведенном на японской популяции [42], показаны гендерные различия в составе тела у пациентов с шизофренией. У мужчин, принимавших

антипсихотическую терапию, отмечалось более высокое абсолютное и процентное содержание жира и сниженный уровень мышечной массы и содержания воды в организме по сравнению со здоровыми людьми. Напротив, у женщин было ниже процентное содержание жира и выше процент мышечной массы и содержание воды в организме по сравнению с показателями в контрольной группе. Противоречия в данных могут быть связаны с различиями в дизайне исследований, этническими особенностями выборки и стадией заболевания. Например, в другом японском исследовании (n = 105) у пациентов с шизофренией отмечалось повышение ИМТ, окружности талии и процента жира без статистически значимых изменений мышечной массы и скорости основного обмена веществ по сравнению с показателями в здоровой контрольной группе (n = 100) [43]. Это указывает на то, что метаболические сдвиги при шизофрении могут проявляться по-разному в зависимости от популяции и методов оценки.

Большинство исследований подтверждают тенденцию к увеличению жировой и снижению мышечной массы у пациентов с шизофренией, однако результаты варьируются в зависимости от пола, этнической принадлежности и методики оценки.

Влияние антипсихотической терапии и роль шизофрении

Дискуссионным остается вопрос о том, связаны ли метаболические нарушения преимущественно с антипсихотиками или с самой шизофренией. Отмечено, что у пациентов с шизофренией даже до начала антипсихотической терапии наблюдается повышенная частота метаболических нарушений [44, 45]. Механизмы этого явления остаются недостаточно изученными. Так, в недавнем систематическом обзоре и метаанализе 23 исследований [44], из которых в 16 применялся БИА, было показано, что пациенты с расстройствами шизофренического спектра имеют более высокие показатели общего и процентного содержания жировой ткани, висцерального жира, ИМТ и окружности талии по сравнению со здоровыми участниками — независимо от проводившейся ранее антипсихотической терапии.

На роль самого заболевания в формировании метаболических нарушений указывает также и то, что нарушения регуляции уровня глюкозы и липидного обмена отмечались как на самых ранних стадиях заболевания, включая продром, так и у здоровых братьев и сестер пациентов [45]. Однако, согласно данным ряда авторов [46–49], между пациентами с впервые выявленной шизофренией и здоровой контрольной группой нет существенной разницы в частоте ожирения, а набор массы тела у больных происходит со временем в ходе антипсихотической терапии вплоть до развития ожирения [49]. Исходя из этого авторы делают вывод, что шизофрения не приводит к формированию метаболических нарушений изолированно, без участия внешних факторов. Вариабельность представленных результатов указывает на необходимость более детального мониторинга метаболических расстройств у лиц с шизофренией.

Висцеральное ожирение и преимущества БИА

Показано, что увеличение процентного и абсолютного содержания висцерального жира на фоне антипсихотической терапии может возникать без изменений массы тела и ИМТ [50]. Кроме того, недавние исследования показали, что распределение жира в организме и нарушения функции жировой ткани служат более точными предикторами индивидуальных метаболических нарушений по сравнению с общим ИМТ [51]. Данные же лонгитюдных исследований, включенных в этот обзор, указывают на увеличение частоты развития центрального ожирения, повышение ИМТ и окружности талии, но не общего ожирения у лиц с шизофренией в ходе терапии антипсихотиками.

Антипсихотическая терапия в сочетании с образом жизни, характерным для пациентов с шизофренией, способствует увеличению массы тела и накоплению жировой ткани. Однако механизмы, обусловливающие преимущественное накопление жира в абдоминальной области, остаются недостаточно изученными [52]. В этой связи определение уровня висцерального жира с помощью БИА может повысить эффективность своевременной диагностики и реализации профилактических мер у пациентов, получающих антипсихотическую терапию [44]. Значение неинвазивного БИА в мониторинге метаболических нарушений у больных шизофренией было продемонстрировано в отечественном исследовании Е.Г. Корнетовой и соавт. [53], в котором было выявлено повышение показателей жировой массы уже через 6 недель после начала приема антипсихотиков второй генерации. Таким образом, БИА позволяет оценить не только общий процент жира, но и его распределение, мышечную массу и гидратацию, что особенно важно при антипсихотической терапии, вызывающей скрытые и атипичные изменения состава тела на ранних этапах терапии [50, 53].

Минеральная плотность костной ткани

Другим важным показателем, оцениваемым в ходе БИА, служит уровень минеральной плотности костной ткани. Известно, что у лиц с шизофренией часто наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани [54, 55]. Как антипсихотики, так и нормотимики влияют на уровень кальция и фосфора в организме, что приводит к уменьшению плотности костной ткани [56]. Это подтверждает важность мониторинга влияния психотропных препаратов на костную плотность у пациентов с шизофренией и необходимость комплексного подхода к раннему выявлению связанных осложнений.

Фазовый угол

Еще одним преимуществом БИА является оцениваемый в ходе анализа показатель скорости обмена веществ — фазовый угол. Известно, что уровень фазового угла снижается с возрастом и выше у мужчин, чем у женщин [57]. Представленные данные свидетельствуют о прогностической значимости данного параметра в отношении повышенного риска смертности среди пожилых пациентов с психическими расстройствами. Так, в проспективном десятилетнем

исследовании [58], в которое были включены 158 пожилых пациентов с деменцией (46,5 %), шизофренией (43,9 %) и другими психическими расстройствами (9,6 %), оценивались показатели фазового угла и ИМТ. За период наблюдения из общего числа испытуемых выбыли из исследования по причине смерти 72 %, у которых в сравнении с выжившими были достоверно значимо более низкие показатели фазового угла и ИМТ. Исходя из полученных данных, при выявлении у психогериатрических пациентов фазового угла ниже предложенного авторами порогового значения 4,25° можно с высокой долей вероятности прогнозировать риск преждевременной смерти. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что уровень фазового угла имеет потенциал в прогнозировании риска смертности [58].

Обсуждение

Результаты рассмотренных работ показывают, что у пациентов с шизофренией наблюдаются значительные изменения в составе тела, в том числе снижение мышечной массы, костной массы и скорости основного метаболизма, а также увеличение процента воды в организме по сравнению со здоровыми [41–46]. Заслуживает внимания тот факт, что эти изменения могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с антипсихотической терапией [43–45]. Широкое распространение метаболических нарушений у лиц с шизофренией определяет потребность во внедрении простых и эффективных методов мониторинга данных нарушений в клинической практике. В свою очередь, ранние метаболические нарушения при шизофрении обратимы, что делает их своевременную диагностику ключевым фактором для эффективной коррекции и предотвращения прогрессирования [59].

Биоимпедансный анализ является перспективным методом для оценки метаболических нарушений у пациентов с шизофренией. На основе проанализированных данных можно выделить ряд преимуществ БИА: неинвазивность, простота использования, безвредность, точность, широкий спектр параметров. Несомненно важно, что данный метод позволяет выявить специфические изменения в составе тела, такие как увеличение массы висцерального жира и снижение мышечной массы, которые невозможно оценить при использовании традиционных методов, в том числе с помощью ИМТ. Вместе с тем следует отметить, что для более точной интерпретации выявленных ассоциаций необходимы дополнительные исследования, учитывающие влияние таких факторов, как тип антипсихотической терапии, форма и тип течения шизофрении, а также половые различия. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию протоколов БИА и уточнение его роли в персонализированном мониторинге пациентов.

Несмотря на значительный потенциал БИА, у данного метода существуют некоторые ограничения. Во-первых, БИА уступает визуализационным методам ДРА, КТ и МРТ в точности оценки состава тела, особенно при экстремальных значениях состава тела. Во-вторых, точность БИА зависит от условий измерений, в частности уровня гидратации организма, времени суток, времени относительно последнего приема пищи. Эти факторы могут влиять на результаты обследований и приводить к ошибочной интерпретации как в клинической практике, так и в научных исследованиях.

Заключение

Таким образом, БИА демонстрирует потенциал как метод оценки метаболических нарушений у лиц с шизофренией и может служить клиническим инструментом для мониторинга изменений в составе тела. На основании результатов мониторинга жирового компонента состава тела пациентов формируется стратегия специфических терапевтических и реабилитационных мероприятий на более раннем этапе болезни, что в конечном счете снизит тяжесть болезненных проявлений в динамике, улучшит адаптационные возможности больных и повысит приверженность пациентов к лечению благодаря своевременной коррекции нежелательных лекарственных явлений. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли БИА в клинической практике, а также для разработки программ поддержки, направленных на улучшение физического здоровья пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Hert M., Correll C.U., Bobes J. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care // World Psychiatry. – 2011. – Vol. 10 (1). – Pp. 52–77. – https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x
2. Mitchell A.J., Vancampfort D., Sweers K. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders. – A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Bulletin. – 2011. – Vol. 39 (2). – Pp. 306–318. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148
3. Correll C.U., Solmi M., Croatto G. et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 21 (2). – Pp. 248–271. – https://doi.org/10.1002/wps.20994
4. Olfson M., Gerhard T., Huang C. et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the united states // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72 (12). – Pp. 1172–1181. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
5. Lind L., Sundström J., Ärnlöv J. et al. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – Art. 2978. – https://doi.org/10.1038/s41598-021-82398-8

REFERENCES

1. De Hert M., Correll C.U., Bobes J. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care // World Psychiatry. – 2011. – Vol. 10 (1). – Pp. 52–77. – https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x
2. Mitchell A.J., Vancampfort D., Sweers K. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders. – A systematic review and meta-analysis // Schizophrenia Bulletin. – 2011. – Vol. 39 (2). – Pp. 306–318. – https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148
3. Correll C.U., Solmi M., Croatto G. et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors // World Psychiatry. – 2022. – Vol. 21 (2). – Pp. 248–271. – https://doi.org/10.1002/wps.20994
4. Olfson M., Gerhard T., Huang C. et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the united states // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72 (12). – Pp. 1172–1181. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
5. Lind L., Sundström J., Ärnlöv J. et al. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – Art. 2978. – https://doi.org/10.1038/s41598-021-82398-8

6. Vancampfort D., Wampers M., Mitchell A.J. et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls // World Psychiatry. – 2013. – Vol. 12 (3). – Pp. 240–250. – https://doi.org/10.1002/wps.20069
7. De Hert M., Schreurs V., Vancampfort D. et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review // World Psychiatry. – 2009. – Vol. 8 (1). – Pp. 15–22. – https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x
8. Мирошников А.Б., Хадарцев А.А., Павлов Е.А. и др. Разработка и обоснование руководства для нарративных обзоров литературы: контрольный список Cinar // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – № 18 (6). – С. 135–146. – https://doi.org/10.24412/2075-4094-2024-6-4-2
9. Sun M.J., Jang M.H. Risk Factors of metabolic syndrome in community-dwelling people with schizophrenia // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17 (18). – Art. 6700. – https://doi.org/10.3390/ijerph17186700
10. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
11. Sicras-Mainar A., Maurino J., Ruiz-Beato E. et al. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 51–57. – https://doi.org/10.2147/NDT.S75449
12. Ward H.B., Beermann A., Nawaz U. et al. Evidence for schizophrenia-specific pathophysiology of nicotine dependence // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 804055. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.804055
13. Simonelli-Muñoz A.J., Fortea M.I., Salorio P. et al. Dietary habits of patients with schizophrenia: A self-reported questionnaire survey // International Journal of Mental Health Nursing. – 2012. – Vol. 21 (3). – Pp. 220–228. – https://doi.org/10.1111/j.1447-0349.2011.00790.x
14. Mwebe H. Physical health monitoring in mental health settings: A study exploring mental health nurses' views of their role // Journal of Clinical Nursing. – 2017. – Vol. 26 (19–20). – Pp. 3067–3078. – https://doi.org/10.1111/jocn.13653
15. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis // The Lancet. – 2019. – Vol. 394 (10202). – Pp. 939–951. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3
16. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // The Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7 (1). – Pp. 64–77. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X
17. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 18 (3). – С. 75–90.
18. Jeong S.H., Lee N.Y., Kim S.H. et al. Long-term evolution of metabolic status in patients with schizophrenia stably maintained on second-generation antipsychotics // Psychiatry Investigation. – 2018. – Vol. 15 (6). – Pp. 628–637. – https://doi.org/10.30773/pi.2018.01.18.1
19. Сосин Д.Н., Хасанова А.К., Мощевитин С.Ю., Мосолов С.Н. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 30–40. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004
20. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – Pp. 2486–2497. – https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486
21. Прусова Т.И., Лепик О.В., Костерин Д.Н. и др. Метаболический синдром у подростков с психическими расстройствами: вопросы диагностики, профилактики и коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2024. – № 58 (4–2). – С. 47–64. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1039
22. Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity // European Journal of Clinical Investigation. – 2018. – Vol. 48 (9). – Art. 12997. – https://doi.org/10.1111/eci.12997
23. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23 (2). – Art. 786. – https://doi.org/10.3390/ijms23020786
24. de Oliveira Dos Santos A.R., de Oliveira Zanuso B., Miola V.F.B. et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: Crosstalk and metabolic repercussions // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22 (5). – e2639. – https://doi.org/10.3390/ijms22052639
25. Моритц А.А., Теребова П.С., Иванов М.В. Роль иммуновоспалительных факторов в развитии негативной симптоматики при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – № 124 (11). – С. 42–48. – https://doi.org/10.17116/jnevro202412411142
26. Emre S., Asli S., Sener M. et al. Antipsychotic-treated schizophrenia patients develop inflammatory and oxidative responses independently from obesity: However, metabolic disturbances arise from schizophrenia-related obesity // Human Psychopharmacology. – 2024. – Vol. 39 (6). – e2913. – https://doi.org/10.1002/hup.2913

6. Vancampfort D., Wampers M., Mitchell A.J. et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls // World Psychiatry. – 2013. – Vol. 12 (3). – Pp. 240–250. – https://doi.org/10.1002/wps.20069

7. De Hert M., Schreurs V., Vancampfort D. et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review // World Psychiatry. – 2009. – Vol. 8 (1). – Pp. 15–22. – https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x
8. Miroshnikov A.B., Hadarcev A.A., Pavlov E.A. i dr. Razrabotka i obosnovanie rukovodstva dlja narrativnyh obzorov literatury: kontrol'nyj spisok Cinar // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. – 2024. – № 18 (6). – S. 135–146. – https://doi.org/10.24412/2075-4094-2024-6-4-2
9. Sun M.J., Jang M.H. Risk Factors of metabolic syndrome in community-dwelling people with schizophrenia // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17 (18). – Art. 6700. – https://doi.org/10.3390/ijerph17186700
10. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskij M.Ja., Mosolov S.N. Metabolicheskij sindrom u bol'nyh shizofreniej (obzor literatury) // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2014. – № 3. – S. 8–14.

11. Sicras-Mainar A., Maurino J., Ruiz-Beato E. et al. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 51–57. – https://doi.org/10.2147/NDT.S75449
12. Ward H.B., Beermann A., Nawaz U. et al. Evidence for schizophrenia-specific pathophysiology of nicotine dependence // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 804055. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.804055
13. Simonelli-Muñoz A.J., Fortea M.I., Salorio P. et al. Dietary habits of patients with schizophrenia: A self-reported questionnaire survey // International Journal of Mental Health Nursing. – 2012. – Vol. 21 (3). – Pp. 220–228. – https://doi.org/10.1111/j.1447-0349.2011.00790.x
14. Mwebe H. Physical health monitoring in mental health settings: A study exploring mental health nurses' views of their role // Journal of Clinical Nursing. – 2017. – Vol. 26 (19–20). – Pp. 3067–3078. – https://doi.org/10.1111/jocn.13653
15. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis // The Lancet. – 2019. – Vol. 394 (10202). – Pp. 939–951. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3
16. Pillinger T., McCutcheon R.A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis // The Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7 (1). – Pp. 64–77. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X

17. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2008. – № 18 (3). – S. 75–90.

18. Jeong S.H., Lee N.Y., Kim S.H. et al. Long-term evolution of metabolic status in patients with schizophrenia stably maintained on second-generation antipsychotics // Psychiatry Investigation. – 2018. – Vol. 15 (6). – Pp. 628–637. – https://doi.org/10.30773/pi.2018.01.18.1

19. Sosin D.N., Hasanova A.K., Moshhevitin S.Ju., Mosolov S.N. Farmakogeneticheskie prediktory metabolicheskih narushenij pri primenenii klozapina // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 4. – S. 30–40. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004

20. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – Pp. 2486–2497. – https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486

21. Prusova T.I., Lepik O.V., Kosterin D.N. i dr. Metabolicheskij sindrom u podrostkov s psihicheskimi rasstrojstvami: voprosy diagnostiki, profilaktiki i korrekcii // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2024. – № 58 (4–2). – S. 47–64. – https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1039

22. Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity // European Journal of Clinical Investigation. – 2018. – Vol. 48 (9). – Art. 12997. – https://doi.org/10.1111/eci.12997
23. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23 (2). – Art. 786. – https://doi.org/10.3390/ijms23020786
24. de Oliveira Dos Santos A.R., de Oliveira Zanuso B., Miola V.F.B. et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: Crosstalk and metabolic repercussions // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22 (5). – e2639. – https://doi.org/10.3390/ijms22052639

25. Moritc A.A., Terebova P.S., Ivanov M.V. Rol' immunovospalitel'nyh faktorov v razvitii negativnoj simptomatiki pri shizofrenii // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2024. – № 124 (11). – S. 42–48. – https://doi.org/10.17116/jnevro202412411142

26. Emre S., Asli S., Sener M. et al. Antipsychotic-treated schizophrenia patients develop inflammatory and oxidative responses independently from obesity: However, metabolic disturbances arise from schizophrenia-related obesity // Human Psychopharmacology. – 2024. – Vol. 39 (6). – e2913. – https://doi.org/10.1002/hup.2913

27. Molina J.D., Avila S., Rubio G. et al. Metabolomic connections between schizophrenia, antipsychotic drugs and metabolic syndrome: A variety of players // Current Pharmaceutical Design. – 2021. – Vol. 27 (39). – Pp. 4049–4061. – https://doi.org/10.2174/1381612827666210804110139
28. Ayerbe L., Forgnone I., Addo J. et al. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; A systematic review and meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2018. – Vol. 225. – Pp. 665–670. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.002
29. Ward L.C., Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 381–391. – https://doi.org/10.1007/s11154-022-09780-3
30. Rigaud B., Morucci J.P., Chauveau N. Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part I: Bioimpedance measurement. Second section: Impedance spectrometry // Critical Reviews in Biomedical Engineering. – 1996. – Vol. 24 (4–6). – Pp. 257–351. – PMID: 9196884
31. Sharpe J.K., Byrne N.M., Stedman T.J. et al. Bioelectric impedance is a better indicator of obesity in men with schizophrenia than body mass index // Psychiatry Research. – 2008. – Vol. 159 (1–2). – Pp. 121–126. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.010
32. Marra M., Scalfi L., Covino A. et al. Assessment of body composition in health and disease using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A critical overview // Contrast Media & Molecular Imaging. – 2019. – Vol. 2019. – Art. 3548284. – https://doi.org/10.1155/2019/3548284
33. Ortega R.M., Pérez-Rodrigo C., López-Sobaler A.M. Dietary assessment methods: Dietary records // Nutrición Hospitalaria. – 2015. – Vol. 31 (3). – Pp. 38–45. – https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8749
34. Garlini, L.M., Alves, F.D., Ceretta, L.B. et al. Phase angle and mortality: A systematic review // European Journal of Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 73. – Pp. 495–508. – https://doi.org/10.1038/s41430-018-0159-1
35. Earthman C.P. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside: A tutorial on research considerations and clinical applications // JPEN (Journal of Parenteral and Enteral Nutrition). – 2015. – Vol. 39 (7). – Pp. 787–822. – https://doi.org/10.1177/0148607115595227
36. Wysokiński A., Kłoszewska I. Assessment of body composition using bioelectrical impedance in patients with schizophrenia – preliminary report // Archives of Psychiatry and Psychotherapy. – 2014. – Vol. 16 (1). – Pp. 31–37. – https://doi.org/10.12740/APP/23278
37. Böhm A., Heitmann B. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies // European Journal of Clinical Nutrition. – 2013. – Vol. 67 (1). – Pp. S79–S85. – https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.168
38. Schoenfeld B., Nickerson B., Wilborn C. et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance vs. Dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition changes after participation in a 10-week resistance training program // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2020. – Vol. 34 (3). – Pp. 678–688. – https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002708
39. Boneva-Asiova Z., Boyanov M.A. Body composition analysis by leg-to-leg bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry in non-obese and obese individuals // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2008. – Vol. 10 (11). – Pp. 1012–1018. – https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00851.x
40. Norman K., Stobäus N., Pirlich M. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – clinical relevance and applicability of impedance parameters // Clinical Nutrition. – 2012. – Vol. 31 (6). – Pp. 854–861. – https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008
41. Marthoenis M., Martina M., Alfiandi R. et al. Investigating body mass index and body composition in patients with schizophrenia: A case-control study // Schizophrenia Research and Treatment. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 1381542. – https://doi.org/10.1155/2022/1381542
42. Sugawara N., Yasui-Furukori N., Tsuchimine S. et al. Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls // Annals of General Psychiatry. – 2012. – Vol. 11 (1). – Art. 11. – https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-11
43. Kishi T., Okuya M., Sakuma K. et al. Body composition in Japanese patients with psychiatric disorders: A cross-sectional study // Neuropsychopharmacology Reports. – 2021. – Vol. 41 (1). – Pp. 117–121. – https://doi.org/10.1002/npr2.12160
44. Smith E., Singh R., Lee J. et al. Adiposity in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2021. – Vol. 144 (6). – Pp. 524–536. – https://doi.org/10.1111/acps.13365
45. Chouinard V.A., Henderson D.C., Dalla Man C. et al. Impaired insulin signaling in unaffected siblings and patients with first-episode psychosis // Molecular Psychiatry. – 2019. – Vol. 24 (10). – Pp. 1513–1522. – https://doi.org/10.1038/s41380-018-0045-1
46. Tian Y., Wang D., Wei G. et al. Prevalence of obesity and clinical and metabolic correlates in first-episode schizophrenia relative to healthy controls // Psychopharmacology. – 2021. – Vol. 238 (3). – Pp. 745–753. – https://doi.org/10.1007/s00213-020-05727-1
47. Liang J., Cai Y., Xue X. et al. Does Schizophrenia Itself Cause Obesity? // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 934384. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.934384
48. Li X., Shi X., Tan Y. et al. Metabolic indexes of obesity in patients with common mental disorders in stable stage // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22 (1). – Article 91. – https://doi.org/10.1186/s12888-022-03752-2
49. Correll C., Detraux J., De Lepeleire J. et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder // World Psychiatry. – 2015. – Vol. 14 (2). – Pp. 119–136. – https://doi.org/10.1002/wps.20204

27. Molina J.D., Avila S., Rubio G. et al. Metabolomic connections between schizophrenia, antipsychotic drugs and metabolic syndrome: A variety of players // Current Pharmaceutical Design. – 2021. – Vol. 27 (39). – Pp. 4049–4061. – https://doi.org/10.2174/1381612827666210804110139
28. Ayerbe L., Forgnone I., Addo J. et al. Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; A systematic review and meta-analysis // Journal of Affective Disorders. – 2018. – Vol. 225. – Pp. 665–670. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.002
29. Ward L.C., Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 381–391. – https://doi.org/10.1007/s11154-022-09780-3
30. Rigaud B., Morucci J.P., Chauveau N. Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part I: Bioimpedance measurement. Second section: Impedance spectrometry // Critical Reviews in Biomedical Engineering. – 1996. – Vol. 24 (4–6). – Pp. 257–351. – PMID: 9196884
31. Sharpe J.K., Byrne N.M., Stedman T.J. et al. Bioelectric impedance is a better indicator of obesity in men with schizophrenia than body mass index // Psychiatry Research. – 2008. – Vol. 159 (1–2). – Pp. 121–126. – https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.010
32. Marra M., Scalfi L., Covino A. et al. Assessment of body composition in health and disease using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A critical overview // Contrast Media & Molecular Imaging. – 2019. – Vol. 2019. – Art. 3548284. – https://doi.org/10.1155/2019/3548284
33. Ortega R.M., Pérez-Rodrigo C., López-Sobaler A.M. Dietary assessment methods: Dietary records // Nutrición Hospitalaria. – 2015. – Vol. 31 (3). – Pp. 38–45. – https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8749
34. Garlini, L.M., Alves, F.D., Ceretta, L.B. et al. Phase angle and mortality: A systematic review // European Journal of Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 73. – Pp. 495–508. – https://doi.org/10.1038/s41430-018-0159-1
35. Earthman C.P. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside: A tutorial on research considerations and clinical applications // JPEN (Journal of Parenteral and Enteral Nutrition). – 2015. – Vol. 39 (7). – Pp. 787–822. – https://doi.org/10.1177/0148607115595227
36. Wysokiński A., Kłoszewska I. Assessment of body composition using bioelectrical impedance in patients with schizophrenia – preliminary report // Archives of Psychiatry and Psychotherapy. – 2014. – Vol. 16 (1). – Pp. 31–37. – https://doi.org/10.12740/APP/23278
37. Böhm A., Heitmann B. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies // European Journal of Clinical Nutrition. – 2013. – Vol. 67 (1). – Pp. S79–S85. – https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.168
38. Schoenfeld B., Nickerson B., Wilborn C. et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance vs. Dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition changes after participation in a 10-week resistance training program // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2020. – Vol. 34 (3). – Pp. 678–688. – https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002708
39. Boneva-Asiova Z., Boyanov M.A. Body composition analysis by leg-to-leg bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry in non-obese and obese individuals // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2008. – Vol. 10 (11). – Pp. 1012–1018. – https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00851.x
40. Norman K., Stobäus N., Pirlich M. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – clinical relevance and applicability of impedance parameters // Clinical Nutrition. – 2012. – Vol. 31 (6). – Pp. 854–861. – https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008
41. Marthoenis M., Martina M., Alfiandi R. et al. Investigating body mass index and body composition in patients with schizophrenia: A case-control study // Schizophrenia Research and Treatment. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 1381542. – https://doi.org/10.1155/2022/1381542
42. Sugawara N., Yasui-Furukori N., Tsuchimine S. et al. Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls // Annals of General Psychiatry. – 2012. – Vol. 11 (1). – Art. 11. – https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-11
43. Kishi T., Okuya M., Sakuma K. et al. Body composition in Japanese patients with psychiatric disorders: A cross-sectional study // Neuropsychopharmacology Reports. – 2021. – Vol. 41 (1). – Pp. 117–121. – https://doi.org/10.1002/npr2.12160
44. Smith E., Singh R., Lee J. et al. Adiposity in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2021. – Vol. 144 (6). – Pp. 524–536. – https://doi.org/10.1111/acps.13365
45. Chouinard V.A., Henderson D.C., Dalla Man C. et al. Impaired insulin signaling in unaffected siblings and patients with first-episode psychosis // Molecular Psychiatry. – 2019. – Vol. 24 (10). – Pp. 1513–1522. – https://doi.org/10.1038/s41380-018-0045-1
46. Tian Y., Wang D., Wei G. et al. Prevalence of obesity and clinical and metabolic correlates in first-episode schizophrenia relative to healthy controls // Psychopharmacology. – 2021. – Vol. 238 (3). – Pp. 745–753. – https://doi.org/10.1007/s00213-020-05727-1
47. Liang J., Cai Y., Xue X. et al. Does Schizophrenia Itself Cause Obesity? // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – Art. 934384. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.934384
48. Li X., Shi X., Tan Y. et al. Metabolic indexes of obesity in patients with common mental disorders in stable stage // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22 (1). – Article 91. – https://doi.org/10.1186/s12888-022-03752-2
49. Correll C., Detraux J., De Lepeleire J. et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder // World Psychiatry. – 2015. – Vol. 14 (2). – Pp. 119–136. – https://doi.org/10.1002/wps.20204

50. Kowalchuk C., Castellani L.N., Chintoh A. et al. Antipsychotics and glucose metabolism: how brain and body collide // American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism. – 2019. – Vol. 316 (1). – Pp. E1–E15. – https://doi.org/10.1152/ajpendo.00164.2018
51. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: Fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function // Obesity Facts. – 2017. – Vol. 10 (3). – Pp. 207–215. – https://doi.org/10.1159/000471488
52. Saarni S.E., Saarni S.I., Fogelholm M. et al. Body composition in psychotic disorders: A general population survey // Psychological Medicine. – 2009. – Vol. 39 (5). – Pp. 801–810. – https://doi.org/10.1017/S0033291708004194
53. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00803
54. Tseng P.T., Chen Y.W., Yeh P.Y. et al. Bone mineral density in schizophrenia: An update of current meta-analysis and literature review under guideline of PRISMA // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94 (47). – e1967. – https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001967
55. Chen C.Y., Lane H.Y., Lin C.H. Effects of antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: gender differences // Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 238–249. – https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.3.238
56. Mercurio M., Spina G., Galasso O. et al. The association between antipsychotics and bone fragility: An updated comprehensive review // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14 (23). – Art. 2745. – https://doi.org/10.3390/diagnostics14232745
57. Marinho Esteves Pereira M., dos Santos Campello Queiroz M., Masiero Cavalcanti de Albuquerque N. et al. Phase angle and nutritional status in individuals with advanced cancer in palliative care // Revista Brasileira de Cancerologia. – 2019. – Vol. 65 (1). – e02272. – https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.272
58. Barrera Ortega S., Redondo Del Río P., Carreño Enciso L. et al. Phase angle as a prognostic indicator of survival in institutionalized psychogeriatric patients // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (9). – Art. 2139. – https://doi.org/10.3390/nu15092139
59. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н. и др. Сравнительное исследование метаболических нарушений у стационарных пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 5–12.

50. Kowalchuk C., Castellani L.N., Chintoh A. et al. Antipsychotics and glucose metabolism: how brain and body collide // American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism. – 2019. – Vol. 316 (1). – Pp. E1–E15. – https://doi.org/10.1152/ajpendo.00164.2018
51. Goossens G.H. The metabolic phenotype in obesity: Fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function // Obesity Facts. – 2017. – Vol. 10 (3). – Pp. 207–215. – https://doi.org/10.1159/000471488
52. Saarni S.E., Saarni S.I., Fogelholm M. et al. Body composition in psychotic disorders: A general population survey // Psychological Medicine. – 2009. – Vol. 39 (5). – Pp. 801–810. – https://doi.org/10.1017/S0033291708004194
53. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A. et al. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Art. 803. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00803
54. Tseng P.T., Chen Y.W., Yeh P.Y. et al. Bone mineral density in schizophrenia: An update of current meta-analysis and literature review under guideline of PRISMA // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94 (47). – e1967. – https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001967
55. Chen C.Y., Lane H.Y., Lin C.H. Effects of antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: gender differences // Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. – 2016. – Vol. 14 (3). – Pp. 238–249. – https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.3.238
56. Mercurio M., Spina G., Galasso O. et al. The association between antipsychotics and bone fragility: An updated comprehensive review // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14 (23). – Art. 2745. – https://doi.org/10.3390/diagnostics14232745
57. Marinho Esteves Pereira M., dos Santos Campello Queiroz M., Masiero Cavalcanti de Albuquerque N. et al. Phase angle and nutritional status in individuals with advanced cancer in palliative care // Revista Brasileira de Cancerologia. – 2019. – Vol. 65 (1). – e02272. – https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.272
58. Barrera Ortega S., Redondo Del Río P., Carreño Enciso L. et al. Phase angle as a prognostic indicator of survival in institutionalized psychogeriatric patients // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (9). – Art. 2139. – https://doi.org/10.3390/nu15092139

59. Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N. i dr. Sravnitel'noe issledovanie metabolicheskih narushenij u stacionarnyh pacientov s shizofreniej i affektivnymi rasstrojstvami // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2024. – T. 34, № 2. – S. 5–12.

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 54–62.
DOI: 10.48612/psyph/t6rp-v3zd-hvp5

Применение комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении (обзор литературных данных)

Е.Ю. Абриталин, Д.А. Борисов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Клозапин в настоящее время считается одним из основных препаратов для лечения резистентной шизофрении, однако, несмотря на его эффективность, у части пациентов сохраняется устойчивость к терапии. Кроме того, применение клозапина ограничено побочными эффектами и недостаточной эффективностью в отношении негативной симптоматики. В связи с этим представляет интерес комбинирование клозапина с антипсихотиками третьего поколения, в частности, с карипразином.

Цель исследования — анализ клинических случаев применения комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении.

Методы. Поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 2020 по 2024 г., проведен в базах публикаций PubMed и eLIBRARY.RU.

Результаты. Представлены клинические наблюдения применения комбинации клозапина и карипразина и проанализированы основания, позволяющие считать данную лекарственную схему в ряде случаев более перспективной, чем монотерапию клозапином.

Заключение. Накапливается все больше сведений об эффективном клиническом применении сочетания карипразина и клозапина, особенно у пациентов с преобладанием негативной симптоматики и/или выраженными дозозависимыми побочными эффектами от клозапина. Однако предлагаемая лекарственная схема нуждается в дальнейшем изучении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, карипразин, аугментация, негативная симптоматика, резистентная шизофрения

КОНТАКТЫ: Абриталин Евгений Юрьевич, e@abritalin.ru, ORCID: 0000-0001-9239-2221
Борисов Денис Алексеевич, borisofdenis@gmail.com, ORCID: 0009-0000-3625-692X

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Абриталин Е.Ю., Борисов Д.А. Применение комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении (обзор литературных данных) // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 54–62. — DOI: 10.48612/psyph/t6rp-v3zd-hvp5

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of Clozapine and Cariprazine Combination in the Treatment of Patients with Schizophrenia (Literature Review)

E.Yu. Abritalin, D. A. Borisov

Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Clozapine is currently considered as one of the main drugs for the treatment of treatment-resistant schizophrenia; however, despite its efficacy, some patients remain resistant to therapy. In addition, the use of clozapine is limited by side effects and insufficient effectiveness against negative symptoms. In this regard, combining clozapine with third-generation antipsychotics, in particular cariprazine, is a subject of considerable clinical interest.

Objective — to analyze clinical cases of using a combination of clozapine and cariprazine in patients with treatment-resistant schizophrenia.

Methods. A search for full-text articles published from 2020 to 2024 was conducted in the PubMed and eLIBRARY.RU databases.

Results. Clinical observations of the use of clozapine and cariprazine combination therapy are presented, and the rationale for considering this regimen a more promising alternative to clozapine monotherapy for certain patient profiles is analyzed.

Conclusion. Increasing evidence supports the effective clinical use of cariprazine–clozapine combination therapy, especially in patients with predominant negative symptoms and/or pronounced dose-dependent side effects of clozapine. However, this drug regimen requires further investigation.

KEYWORDS: clozapine, cariprazine, augmentation, negative symptoms, treatment-resistant schizophrenia

CONTACTS: Abritalin Evgeny Yurievich, e@abritalin.ru, ORCID: 0000-0001-9239-2221
Borisov Denis Alekseevich, borisofdenis@gmail.com, ORCID: 0009-0000-3625-692X

CITATION: Abritalin E.Yu., Borisov D.A. Use of clozapine and cariprazine combination in the treatment of patients with schizophrenia (literature review) // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 54–62. — DOI: 10.48612/psyph/t6rp-v3zd-hvp5 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Клозапин на сегодняшний день рассматривается как препарат преодоления резистентности при шизофрении и применяется в качестве третьей и последующих линий терапии [1–3]. Однако у 40–70 % пациентов отмечается сохранение устойчивых симптомов шизофрении даже при его назначении [4]. Также важно отметить, что монотерапия клозапином недостаточно влияет на негативную симптоматику и связана с большим количеством побочных эффектов, многие из которых являются дозозависимыми [4–6]. Все вышеизложенное ставит перед современной психофармакологией задачу по созданию новых терапевтических концепций аугментации данного препарата.

В представленной статье рассмотрена одна из перспективных схем фармакологической аугментации — комбинация клозапина с карипразином. В последние годы данная комбинация привлекает все больше внимания благодаря растущей доказательной базе, подтверждающей ее безопасность и эффективность.

Первоначально клозапин рассматривали как лекарственное средство с меньшим риском развития экстрапирамидных побочных эффектов по сравнению с типичными антипсихотиками, что и послужило основанием назвать его «атипичным». Однако в 1975 г. в Финляндии были зафиксированы случаи агранулоцитоза, вызванного приемом клозапина, что привело к его изъятию с рынков большинства стран мира [7]. Тем не менее в 1980-х годах интерес к препарату возобновился благодаря исследованиям, доказавшим его уникальную эффективность у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией и показавшим его выраженный антисуицидальный эффект. В результате этого клозапин был повторно одобрен для ограниченного применения именно в таких группах пациентов [8–10].

Как уже упоминалось ранее, клозапин обладает значительно меньшим риском развития экстрапирамидной симптоматики, что еще на ранних этапах исследований послужило основанием для вывода о его относительно слабом антагонизме к D2-рецепторам [11]. При этом терапевтические эффекты клозапина, по всей видимости, обусловлены воздействием на другие нейротрансмиттерные системы, что и позволяет преодолевать лекарственную резистентность. На сегодняшний день существует несколько концепций, объясняющих данное явление.

Первая теория заключается в существовании нескольких патофизиологически различных видов шизофрении: так называемые A (гипердофаминергический) и B (нормодофаминергический) подтипы. Именно второй подтип, согласно этой теории, мало отвечает на терапию D2-блокаторами [12, 13].

Вторая теория построена на феномене нейролептик-индуцированной гиперчувствительности дофаминергических рецепторов (в англоязычной литературе — Neuroleptic-induced supersensitivity, NIS). В соответствии с ней эффективность терапии определяется многорецепторным воздействием клозапина в условиях, когда дофаминергическая система оказывается терапевтически резистентной [14, 15].

Эти теории не противоречат друг другу и могут служить объяснением эффективности клозапина при резистентных формах шизофрении. Вероятно, противорезистентное действие антипсихотика обусловлено взаимным дополнением механизмов, описанных в обеих теориях.

В отношении недофаминергического действия клозапина имеется информация о высокой аффинности самого препарата и его метаболитов к серотонинергическим (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT6, 5HT7), норадренергическим (α1, α2), гистаминергическим (H1) и холинергическим (M1-M5) рецепторам. За счет этого может происходить преодоление устойчивых к воздействию D2-антагонистов симптомов шизофрении (прежде всего, позитивных), но этот же механизм приводит к развитию часто отмечаемых дозозависимых побочных эффектов [4, 6].

Побочные эффекты клозапина можно классифицировать по тому, в какой нейромедиаторной системе отмечается нежелательное избыточное модулирование. Так, из-за слишком сильных холинергических эффектов препарата у пациентов могут отмечаться гиперсаливация, энурез и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта — наиболее часто отмечаемые в клинической практике дозозависимые побочные эффекты [6, 16].

В другую группу побочных действий входят нарушения, связанные с серотонинергической активностью клозапина. Так, имеются сведения, что антагонизм к 5-HT2C-рецепторам оказывает выраженное негативное влияние на метаболизм, способствуя развитию ожирения и метаболического синдрома [17]. Кроме того, встречаются данные о возможной связи между блокадой серотониновых рецепторов и появлением у пациентов обсессивно-компульсивной симптоматики [6, 18–20].

Помимо указанных явлений имеются подробные описания и других дозозависимых побочных эффектов клозапина: усиление негативной симптоматики, выраженная седация и снижение судорожного порога головного мозга (предположительно вследствие комплексного воздействия на нейротрансмиттерные системы), ортостатическая гипотензия (совместное адрено- и холиноблокирующее действие препарата) [6, 21, 22].

Аугментация карипразином: обоснование

На основании изложенного выше можно отметить, что оптимальная стратегия аугментации клозапина должна соответствовать следующим критериям:

1) обеспечивать усиление его терапевтической эффективности в отношении как позитивной, так и негативной симптоматики;

2) способствовать снижению терапевтической дозы клозапина;

3) характеризоваться минимальным риском развития метаболических побочных эффектов.

С появлением третьего поколения антипсихотических средств активно исследуются возможности аугментации препаратами из этой группы, прежде

всего из-за высокой эффективности в лечении негативной симптоматики и из-за большей метаболической безопасности данных лекарственных средств. Парциальный агонизм к D2-рецепторам у антипсихотиков третьего поколения позволяет, с одной стороны, обеспечить дофаминергическую активность системы мезокортикального пути, ассоциированного с дефицитарными явлениями, а с другой, не блокировать дофаминовые рецепторы тубероинфундибулярного пути, минимизируя нейроэндокринные нарушения [23].

В настоящее время в арсенале практикующего врача есть три препарата из группы третьего поколения нейролептиков (арипипразол, карипразин и брекспипразол), которые могут применяться в том числе и для аугментации клозапина [4].

Наибольшее количество клинических данных представлено по схеме аугментации клозапина арипипразолом. Однако результаты применения такой комбинации остаются противоречивыми, что затрудняет формирование однозначных выводов о ее эффективности [4, 24]. В то же время комбинация клозапина с брекспипразолом описана в крайне малом количестве клинических наблюдений [4, 25, 26], что усложняет полноценную оценку, к тому же рецепторное сходство данного препарата с арипипразолом позволяет предположить схожесть и эффектов аугментации [27]. С учетом данных обстоятельств сочетанное применение *клозапина с карипразином представляет определенный интерес.*

Причина, по которой карипразин все активнее рассматривается как перспективный препарат для аугментации действия клозапина при терапевтически резистентной шизофрении, заключается в уникальном рецепторном профиле данного препарата, который дополняет недостающие компоненты воздействия монотерапии клозапином. Помимо парциального агонизма к D2-рецепторам, агонизма к 5-HT2A, 5-HT2B и 5-HT2C-рецепторам, характерного для всех антипсихотиков третьего поколения, карипразин отличается сильнейшим во всем классе D3-агонизмом [27, 28]. Считается, что воздействие именно на D3-рецепторы определяет прокогнитивный эффект препарата и играет важную роль в лечении негативной симптоматики [29]. Благодаря этому аугментация карипразином может представлять выраженные отличия от комбинирования с другими нейролептиками третьего поколения [27, 28].

Цель настоящего обзора — анализ клинических случаев применения комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении.

Материалы и методы

Был проведен поиск статей, опубликованных в период с 2020 по 2024 гг. в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU, по ключевым словам «клозапин», «карипразин», «аугментация», «негативная симптоматика», «резистентная шизофрения». Из первоначально найденных материалов были отобраны 25 наиболее релевантных публикаций, удовлетворявших цели настоящего обзора: 8 нарративных, 5 систематических обзоров (в том числе 2 метаанализа), 1 ретроспективное и 3 проспективных исследования, а также 8 публикаций с отчетами о клинических случаях.

Эффективность аугментации клозапина карипразином: анализ клинических случаев

В 2021 г. было опубликовано описание клинического случая 47-летнего мужчины с клозапин-резистентной шизофренией [30]. В течение 20 лет пациент получал терапию амисульпридом, палиперидоном, оланзапином или арипипразолом без отчетливого эффекта, что послужило причиной назначить клозапин в дозировке до 400 мг в день. На фоне проводимой терапии снизилась выраженность продуктивной симптоматики, однако резко усилились негативные проявления заболевания (апатия, абулия, социальная изоляция, аффективная уплощенность). Для лечения отмечаемых нарушений было принято решение о включении в терапию карипразина с постепенной титрацией дозировки до 4,5 мг/сут. Примененная комбинация препаратов переносилась пациентом хорошо. На фоне лечения клозапином с добавлением карипразина было отмечено значительное снижение выраженности негативной симптоматики, что, в свою очередь, позволило добиться социальной реинтеграции и восстановления трудовой деятельности.

D. De Berardis и соавт. в том же году описывают 2 клинических случая, в которых у пациентов с шизофренией на фоне приема клозапина в высоких дозах отмечалось нарастание негативной симптоматики при сохраняющемся низком уровне реагирования на проводимую терапию [31].

Первый клинический случай демонстрирует историю 29-летней безработной женщины с дебютом шизофрении в 19 лет с полной резистентностью к терапии галоперидолом (в том числе в пролонгированной форме), оланзапином, палиперидоном и арипипразолом. У данной больной был ограниченный эффект на терапию клозапином в дозе до 450 мг/сут, несмотря на попытки усилить его действие назначением амисульпирида (до 800 мг/сут).

Для исследования динамики состояния пациентки использовали шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Перед началом комбинированного лечения показатели по данной шкале были следующими: суммарный балл — 113 (позитивная симптоматика — 22 балла, негативная — 33 балла, общие психопатологические нарушения — 58 баллов). Аугментация была начата с дозировки в 1,5 мг в сутки карипразина и через неделю доза была увеличена до 3 мг/сут без развития побочных эффектов.

На фоне аугментированной терапии отмечалась выраженная положительная динамика состояния, что отражалось в снижении показателей PANSS. Через 30 дней суммарный балл уменьшился до 89, позитивная симптоматика по шкале PANSS оценивалась в 18 баллов, негативная — 27 баллов, общие психопатологические нарушения — 44 балла. Еще через 3 месяца суммарный балл по PANSS составил 74,

позитивные нарушения — 14 баллов, негативные — 20 баллов, общие психопатологические — 40 баллов. При последнем описанном в публикации наблюдении, проведенном еще через 4 месяца, положительная динамика сохранялась: суммарный балл PANSS составил 57 баллов, позитивные нарушения — 10 баллов, негативные — 14 баллов, общие психопатологические — 33 балла.

Кроме того, в ходе проводимой терапии у пациентки отмечалось снижение индекса массы тела (ИМТ) с 26,8 до 24,6 кг/м^2 спустя 8 месяцев после начала аугментации, также удалось уменьшить суточную дозировку клозапина (до 400 мг/сут) при той же дозе карипразина (3 мг/сут) без ухудшения состояния. Пациентка стала более активной в течение дня, что позволило ей устроиться на работу с частичной занятостью.

Другой случай, описанный в этой публикации, демонстрирует историю пациента с анамнезом, отягощенным употреблением психоактивных веществ в начале заболевания. Перед назначением терапии клозапином он получал галоперидол, оланзапин и палиперидон (в пролонгированной форме) без какого-либо эффекта. За время приема данных препаратов, в отсутствие позитивной динамики в течение заболевания, у больного усилилась выраженность социальной дезадаптации, что привело к потере работы.

Назначение клозапина в монотерапии (до 350 мг/сут) не привело к существенному результату; лишь спустя полтора года наблюдалось некоторое улучшение в виде снижения выраженности враждебности и улучшении комплаенса. При попытке повысить дозировку клозапина до 400 мг/сут отмечалось нарастание седативного эффекта, из-за чего вернулись к прежней дозе (350 мг/сут).

В данном клиническом случае исследователи также оценивали динамику симптомов шизофрении по PANSS, первоначальные показатели были следующими: суммарный балл — 121, позитивная симптоматика — 27 баллов, негативная — 34 балла, общие психопатологические нарушения — 70 баллов. Лечение было начато с дозировки в 1,5 мг в день, и через 3 недели данной терапии уже наблюдалась положительная динамика: суммарный балл по шкале PANSS — 101, позитивные нарушения — 20 баллов, негативные — 30 баллов, общие психопатологические — 31 балл, при этом какие-либо побочные эффекты отсутствовали. В дальнейшем дозировка была увеличена до 3 мг/сут, что привело к еще более выраженному терапевтическому эффекту: через 2 месяца суммарный балл по шкале PANSS составил 77, позитивная симптоматика — 13 баллов, негативная — 15 баллов, общая психопатологическая — 49 баллов. При последней описанной в работе оценке PANSS, проведенной спустя еще 3 месяца, отмечалось дальнейшее снижение показателей: суммарный балл — 57, позитивные нарушения — 9 баллов, негативные — 12 баллов, общие психопатологические — 29 баллов.

Также в представленном клиническом случае отмечалось улучшение данных ИМТ: через 5,5 месяцев комбинированной терапии отмечалось снижение данного показателя с 28,4 до 25,6 кг/м^2. Дозировку клозапина удалось уменьшить до 300 мг/сут без ухудшения состояния.

В 2022 г. была опубликована схожая история назначения пациенту с резистентной формой шизофрении терапии клозапином с последующей эффективной аугментацией карипразином [32]. На момент назначения карипразина пациент длительное время без заметного клинического улучшения дополнительно принимал сертралин (200 мг/сут) и вальпроевую кислоту (1200 мг/сут) с целью коррекции негативной и депрессивной симптоматики. После добавления карипразина (до 6 мг/сут) прием ранее назначенных препаратов продолжался, а доза клозапина была постепенно снижена с 450 до 275 мг/сут. Побочные эффекты не наблюдались, при этом присоединение карипразина сопровождалось отчетливым клиническим улучшением, особенно в отношении негативных и аффективных симптомов.

В том же 2022 г. E. Oloyede и соавт. описали 5 случаев эффективной аугментации клозапина карипразином, в том числе у пациента с шизоаффективным расстройством. Карипразин назначали именно с целью коррекции негативной симптоматики, динамика иных клинических проявлений (продуктивные симптомы, когнитивные, метаболические нарушения и др.) подробно описаны не были. У всех пациентов отмечалась выраженная редукция негативной симптоматики по шкале оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) спустя 6 месяцев комбинированной терапии, которая оказалась эффективной даже у пациентов с длительной историей малоэффективного лечения заболевания после первого психотического эпизода и с наркологически осложненным анамнезом [33].

Первое групповое исследование эффективности аугментации клозапина карипразином было опубликовано S. Pappa и соавт. в 2022 г. [34]. В данное исследование были включены 10 пациентов: 6 с диагнозом шизофрения, 3 с диагнозом шизоаффективное расстройство и 1 пациент с расстройством аутистического спектра [34]. Большинство пациентов переносили комбинированное лечение без значимых побочных эффектов, однако у одного из них при повышении дозировки карипразина отмечалось головокружение, компенсированное снижением дозы. У шести пациентов до включения в исследование проводилась аугментация амисульпиридом, рисперидоном и арипипразолом, однако добавление к клозапину карипразина было более эффективно. Два пациента из десяти выбыли из исследования: один — из-за акатизии, другой — по причине низкой эффективности, хотя дозировка у обоих пациентов более чем через месяц после начала приема оставалась равной 1,5 мг/сут [34]. У оставшихся восьми пациентов терапия продемонстрировала высокие результаты и статистически значимую позитивную динамику согласно данным PANSS: выраженность позитивных симптомов снизилась на 33,8 % ($p < 0,05$), негативных — на 65,8 % ($p < 0,05$), а общих психопатологических симптомов — на 48 % ($p < 0,05$) [34].

Другое исследование, проведенное M. Siwek и соавт. (2024) на группе из 12 пациентов, фокусировалось не столько на аугментации, сколько

Таблица. Сравнение проанализированных исследований, посвященных клиническому опыту агументации клозапина карипразином
Table. *Comparison of cited studies on clinical experience of clozapine augmentation with cariprazine*

Автор, год публикации	Дизайн / количество пациентов	Психические расстройства в анализируемых случаях	Предшествующая терапия	Режим аугментации	Метод оценки	Побочные эффекты	Результаты / динамика
Darriba H.B., 2021 [30]	Case report / 1	Шизофрения	Амисульприд, палиперидон, оланзапин, арипипразол, клозапин 400 мг/сут	К клозапину добавлен карипразин до 4,5 мг/сут	Клиническая оценка	Нет	Снижение выраженности негативной симптоматики (апатия, абулия, аутизация), социальная реинтеграция, восстановление трудовой деятельности
De Berardis D. et al., 2021 (1-ый случай) [31]	Case report / 1	Шизофрения	Галоперидол, оланзапин, палиперидон, арипипразол; клозапин до 450 мг/сут, аугментация амисульпридом до 800 мг/сут	К клозапину добавлен карипразин 1,5–3 мг/сут; клозапин снижен до 400 мг/сут	PANSS, BMI	Нет	Положительная динамика PANSS, снижение ИМТ (с 26,8 до 24,6), повышение активности, восстановление трудовой деятельности
De Berardis D. et al., 2021 (2-ой случай) [31]	Case report / 1	Шизофрения и злоупотребление ПАВ	Галоперидол, оланзапин, палиперидон; клозапин 350–400 мг/сут	К клозапину добавлен карипразин 1,5–3 мг/сут; клозапин снижен до 300 мг/сут	PANSS, BMI	Нет	Положительная динамика PANSS, снижение ИМТ (с 28,4 до 25,6), социальная реадаптация
Bogren M., 2022 [32]	Case report / 1	Шизофрения	Клозапин 450 мг/сут + сертралин 200 мг/сут + вальпроат 1200 мг/сут	К клозапину добавлен карипразин 1,5–6 мг/сут; клозапин снижен до 275 мг/сут	Клиническая оценка	Нет	Уменьшение выраженности негативных и аффективных симптомов
Oloyede E. et al., 2022 [33]	Case series / 5	Шизофрения (3), шизоаффективное расстройство (1), шизофрения и злоупотребление ПАВ (1)	Клозапин, разные стабилизаторы настроения, антидепрессанты	К клозапину добавлен карипразин (дозы не уточнены)	SANS	Нет (данных нет)	Значимая редукция негативной симптоматики через 6 месяцев
Pappa S. et al. 2022 [34]	Prospective study / 10	Шизофрения (6), шизоаффективное расстройство (3), расстройство аутистического спектра (1)	Клозапин, аугментация арипипразолом, рисперидоном, амисульпридом	К клозапину добавлен карипразин 1,5–6 мг/сут	PANSS	Акатизия (у 1), головокружение (у 1)	Снижение выраженности позитивных симптомов на 33,8 %, негативных на 65,8 %, общих на 48 % ($p < 0,05$); 2 пациента выбыли из исследования (1 — из-за низкой эффективности, 1 — из-за акатизии)
Siwek M. et al., 2024 [35]	Open-label / 12	Шизофрения	Разные антипсихотические средства в анамнезе	У 9 пациентов аугментация клозапина карипразином, у 3 — добавление клозапина к карипразину	Клиническая оценка	Побочные эффекты у 3	Положительная динамика в отношении негативных, позитивных, аффективных и когнитивных симптомов; повышение социального функционирования. У 3 пациентов — ухудшение симптомов или побочные эффекты (выбыли из исследования)

на комбинированной терапии в более широком смысле. То есть у девяти пациентов изучалась именно стратегия аугментации клозапина карипразином (переключение как с монотерапии, так и с других комбинаций), тогда как у остальных, напротив, клозапин добавлялся к уже назначенной терапии карипразином, что отражает иной подход к комбинированию препаратов [35]. У трех из двенадцати пациентов наблюдалось усиление симптомов шизофрении и/или побочных эффектов, приведших к завершению их участия в исследовании. У остальных участников отмечался выраженный терапевтический эффект спустя 4–12 недель после начала лечения. Авторы обращали особое внимание на то, что у пациентов отмечалось улучшение не только в снижении выраженности негативных симптомов, но и в отношении продуктивных, аффективных и когнитивных симптомов, а также повышались общие функциональные возможности [35].

Обобщенные данные проанализированных исследований представлены в таблице.

Обсуждение

Как уже отмечалось ранее, эффективность карипразина в отношении негативной симптоматики на настоящий момент объясняется парциальным D2-агонизмом в мезокортикальных путях и сильным стимулирующим эффектом в отношении D3-рецепторов. В проанализированных публикациях у некоторых пациентов карипразин заменял другой антипсихотик третьего поколения — арипипразол для аугментации клозапина, после чего новая комбинация становилась эффективнее в отношении негативных симптомов [34, 35]. Кроме того, значительный интерес вызывает способность карипразина оказывать выраженное терапевтическое действие на продуктивную симптоматику при комбинированной терапии с клозапином в случаях его недостаточной эффективности. Для объяснения причины данного феномена необходимо еще раз отметить упоминавшиеся ранее концепции, объясняющие эффективность клозапина: клозапин эффективен при нормодофаминергическом подтипе шизофрении (согласно теории O.D Howes и соавт., 2014), а недофаминергические эффекты клозапина позволяют преодолеть резистентность при развившейся гиперчувствительности дофаминовых рецепторов опосредованно через другие нейротрансмиттерные системы [12, 14].

Исходя из первой концепции, можно предположить наличие некоторых промежуточных состояний между A и B подтипами шизофрении, при которых применение парциального агониста совместно с клозапином может обеспечить дополнительную регуляцию дофаминовых рецепторов [12]. Согласно второй концепции (о дофаминовой сверхчувствительности), применение клозапина, возможно, позволяет обеспечить снижение сверхчувствительности к дофамину с последующим назначением препарата, модифицирующего дофаминергическую активность. В этом контексте особенно интересно, что, по имеющимся литературным данным, назначение парциального агониста может снизить риск развития дофаминовой гиперчувствительности [14, 36–38].

В проанализированных работах неоднократно встречались описания улучшения состояния пациентов после замены арипипразола на карипразин в комбинациях с клозапином [34, 35], однако авторами публикаций не формулируются ответы на возникающие в этих клинических случаях вопросы: почему карипразин эффективнее в некоторых ситуациях, чем арипипразол, хотя оба препарата имеют схожий механизм действия? Как карипразин влияет на позитивные симптомы, резистентные даже к клозапину — препарату, высокоэффективному в отношении данных нарушений?

Ключевой фармакодинамической особенностью карипразина является его высокая аффинность к D3-рецепторам, что в современной психофармакологии связывают с потенциалом в лечении негативной симптоматики. Представленные ранее в статье сведения о том, что карипразин может быть более эффективным средством аугментации клозапина, чем арипипразол, позволяют предполагать, что влияние карипразина на дефицитарные проявления способно опосредованно оказывать воздействие и на другие психопатологические кластеры.

Функциональная роль D3-рецепторов в патогенезе шизофрении к настоящему времени не в полной мере изучена, к тому же могут существовать дополнительные, не только рецепторные механизмы действия карипразина. В этой связи определенный интерес представляют исследования, в которых шизофрения рассматривается в парадигме коннектомики, на основе которых можно предположить, что карипразин способен оказывать определенное противорезистентное влияние на нейронные связи в дополнение к рецепторным воздействиям.

Несмотря на отсутствие на текущий момент прямых исследований, подтверждающих последнее предположение, имеются косвенные свидетельства в его пользу. В частности, исследование X. Wang и соавт. (2023) продемонстрировало противоположные эффекты позитивных и негативных симптомов на процессы интеграции/сегрегации сетей головного мозга. При этом авторы обсуждают возможное наличие «латентных» или общих факторов, которые могли бы объединять разные психопатологические кластеры [39].

В работе J.M. Sheffield и соавт. (2015) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии были представлены доказательства связи между негативными и когнитивными симптомами шизофрении [40]. Эти данные указывают на возможные коннектомные взаимодействия при различных клинических проявлениях заболевания.

В исследовании M.A. Meier и соавт. (2019) под воздействием карипразина была зафиксирована значительная модуляция осцилляторной активности гиппокампа у крыс с моделью шизофрении [41]. Результаты данного исследования можно интерпретировать как косвенное свидетельство значительных изменений в коннектомных взаимодействиях лимбических структур мозга. Именно лимбическая система, согласно ряду работ, демонстрирует наиболее выраженные нарушения коннективности, ассоциированные как с негативной, так и с продуктивной симптоматикой [39, 42].

Влияние карипразина на нейронные связи, разумеется, нуждается в дальнейшем изучении. Перспективность подобных исследований, в частности, показана в работе L.S. Dominicus и соавт. (2023), которая рассматривает функциональную коннективность как средство оценки эффективности антипсихотической терапии [43].

Возвращаясь к обсуждению применения комбинации клозапина и карипразина при терапевтически резистентной шизофрении, можно отметить, что, несмотря на неполную ясность синергического действия, имеющиеся данные о рецепторной активности данных препаратов позволяют рассматривать их лекарственную комбинацию перспективной, однако для более обоснованных выводов нужны дополнительные исследования.

Помимо оценки эффективности препарата, другим центральным аспектом любой новой терапевтической стратегии является ее безопасность. Ограничения в аугментации клозапина возникают вследствие высокого риска токсических реакций [6]. Помимо профиля безопасности собственно аугментирующего препарата, необходимо минимизировать риск фармакокинетических взаимодействий, способных изменить плазменную концентрацию клозапина. Карипразин (как и арипиппразол) отвечает данному запросу, так как метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP2D6, тогда как клозапин — CYP1A2, следовательно, карипразин не влияет на стабильность уровня клозапина в крови [4].

Отдельная тема для обсуждения, сформулированная ранее, — определение особенностей состояния пациентов, для которых данная терапевтическая схема может иметь наибольшую перспективность. В большинстве проанализированных исследований значительная динамика отмечалась у пациентов с преобладанием негативной симптоматики, резистентной к монотерапии клозапином и различным его комбинациям, включающим в себя такие препараты, как амисульпирид и арипипразол [4, 30–35].

Другим важным аспектом аугментации является необходимость коррекции метаболических изменений и других дозозависимых побочных эффектов клозапина, в том числе за счет снижения его дозировки. В изученных публикациях при добавлении к терапии клозапином карипразина нередко появлялась возможность в дальнейшем снизить дозу клозапина [4, 6, 30–35, 44].

Таким образом, можно выделить следующие основные позиции для рассмотрения вопроса о применении карипразина в качестве аугментирующего агента действия клозапина: преобладание в клинической картине негативной симптоматики, выраженные дозозависимые побочные эффекты клозапина, неэффективность комбинаций с другими антипсихотиками.

Заключение

Таким образом, в настоящее время накапливается все больше сведений об эффективном клиническом применении сочетания карипразина и клозапина. Чаще всего карипразин добавляют к терапии клозапином, однако ограниченно описаны и обратные ситуации, когда клозапин применяется для аугментации терапии карипразином. В исследованиях по этой теме была продемонстрирована перспективность добавления карипразина в схему лечения больных шизофренией с резистентностью к монотерапии клозапином и к другим схемам аугментации, у которых преобладает негативная симптоматика и/или выражены дозозависимые побочные эффекты клозапина.

Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, они выполнены на ограниченном числе пациентов, что определяет необходимость дополнительного изучения такой лекарственной комбинации, более точной оценки профиля безопасности и эффективности, а также определения наиболее подходящей целевой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
2. Шизофрения. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (дата обращения 12.08.2025).
3. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Часть 1. Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – Тематический выпуск № 1. – С. 3–40.
4. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1069432
5. Mizuno Y., McCutcheon R.A., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45, no. 4. – Pp. 622–631. – https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3
6. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L. et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A focus on the adverse effects of clozapine // Ther Adv Drug Saf. – 2018. – Vol. 9, no. 5. – Pp. 237–256. – https://doi.org/10.1177/2042098618756261
7. De la Chapelle A., Kari C., Nurminen M., Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study // Hum Genet. – 1977. – Vol. 37, no. 2. – Pp. 183–194. – https://doi.org/10.1007/BF00393581

REFERENCES

1. Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoj terapii shizofrenii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 27–36.
2. Shizofrenija. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye. Jelektronnoe izdanie / Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2 (data obrashhenija 12.08.2025).
3. Hasan A., Falkai P., Vobrok T. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoj terapii shizofrenii vsemirnoj federacii obshhestv biologicheskoj psihiatrii (WFSBP). Chast' 1. Obnovlennaja redakcija 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizofrenii i terapevticheski rezistentnyh sluchaev // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2013. – Tematicheskij vypusk № 1. – S. 3–40.
4. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1069432
5. Mizuno Y., McCutcheon R.A., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45, no. 4. – Pp. 622–631. – https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3
6. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L. et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A focus on the adverse effects of clozapine // Ther Adv Drug Saf. – 2018. – Vol. 9, no. 5. – Pp. 237–256. – https://doi.org/10.1177/2042098618756261
7. De la Chapelle A., Kari C., Nurminen M., Hernberg S. Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study // Hum Genet. – 1977. – Vol. 37, no. 2. – Pp. 183–194. – https://doi.org/10.1007/BF00393581

8. Данилов Д.С. Атипичный нейролептик клозапин (азалептин): спектр терапевтических эффектов и повторная оценка эффективности при лечении шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 58–63.
9. Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // Arch Gen Psychiatry. – 2003. – Vol. 60, no. 1. – Pp. 82–91.
10. Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм назначения и клинического мониторинга) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 4. – С. 48–63. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45, no. 9. – Pp. 789–796. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
12. Howes O.D., Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: Type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic) // Br J Psychiatry. – 2014. – Vol. 205, no. 1. – Pp. 1–3. – https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578
13. Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Dunitz, 2004. – 204 с.
14. Kimura H., Kanahara N., Iyo M. Rationale and neurobiological effects of treatment with antipsychotics in patients with chronic schizophrenia considering dopamine supersensitivity // Behav Brain Res. – 2021. – Vol. 403. – Art. 113126. – https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113126
15. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 4. – С. 41–50.
16. Tanzer T., Warren N., McMahon L., et al. Treatment strategies for clozapine-induced nocturnal enuresis and urinary incontinence: A systematic review // CNS Spectr. – 2022. – Pp. 1–12. – https://doi.org/10.1017/S1092852922000050
17. Сосин Д.Н., Хасанова А.К., Мощевитин С.Ю., Мосолов С.Н. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – с. 30–40. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004
18. De Luca V., Müller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // Int J Neuropsychopharmacol. – 2007. – Vol. 10, no. 5. – Pp. 697–704. – https://doi.org/10.1017/S1461145707007547
19. Schirmbeck F., Mier D., Esslinger C. et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // J Psychiatry Neurosci. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 89–99. – https://doi.org/10.1503/jpn.140021
20. Андриенко Е.В., Мосолова Е.С. Обсессивно-компульсивная симптоматика, индуцированная применением клозапина (алгоритм коррекции) // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 22–31. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003
21. Khan A.H., Zaidi S. Clozapine: improvement of negative symptoms of schizophrenia // Cureus. – 2017. – Vol. 9, no. 12. – https://doi.org/10.7759/cureus.1973
22. Кирилочев О.О. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 12–20. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002
23. Bolonna A.A., Kerwin R.W. Partial agonism and schizophrenia // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 186, no. 1. – Pp. 7–10. – https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.7
24. Srisurapanont M., Suttajit S., Maneeton N., Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // J Psychiatr Res. – 2015. – Vol. 62. – Pp. 38–47. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.004
25. Orsolini L., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. A case report of clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy // Asian Jp Psychiatry. – 2022. – Vol. 72. – Art. 103121. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103121
26. Orsolini L., Valenta S.T., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. Clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy: Two case reports // Eur Psychiatry. – 2022. – Vol. 65. – Pp. S355–S356. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.903
27. Mohr P., Veleva B., Bittnerová D., Španiel F. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.781946
28. Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile // J Pharmacol Exp Ther. – 2010. – Vol. 333, no. 1. – Pp. 328–340. – https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432
29. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 2–9.
30. Darriba H.B. Combined use of clozapine and cariprazine in treatment-resistant schizophrenia: Is it a good choice? // Eur Psychiatry. – 2021. – Vol. 64, suppl. 1. – Pp. S798–S799. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2116

8. Danilov D.S. Atipichnyj nejroleptik klozapin (azaleptin): spektr terapevticheskih jeffektov i povtornaja ocenka jeffektivnosti pri lechenii shizofrenii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2011. – T. 21, № 4. – S. 58–63.
9. Meltzer H.Y., Alphs L., Green A.I. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT) // Arch Gen Psychiatry. – 2003. – Vol. 60, no. 1. – Pp. 82–91.
10. Hasanova A.K., Kovrizhnyh I.V., Mosolov S.N. Antisuicidal'nyĭ jeffekt klozapina (algoritm naznachenija i klinicheskogo monitoringa) // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 4. – S. 48–63. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.37.73.003
11. Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45, no. 9. – Pp. 789–796. – https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
12. Howes O.D., Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: Type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic) // Br J Psychiatry. – 2014. – Vol. 205, no. 1. – Pp. 1–3. – https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578
13. Karlscon A., Lekrub'e I. Dofaminovaja teorija patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. S.N. Mosolova. – London: Dunitz, 2004. – 204 s.
14. Kimura H., Kanahara N., Iyo M. Rationale and neurobiological effects of treatment with antipsychotics in patients with chronic schizophrenia considering dopamine supersensitivity // Behav Brain Res. – 2021. – Vol. 403. – Art. 113126. – https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113126
15. Mosolov S.N. Psihozy dofaminovoj giperchuvstvitel'nosti na sovremennom jetape antipsihoticheskoj farmakoterapii shizofrenii: chto nuzhno znat' praktikujushhemu vrachu // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2018. – № 4. – S. 41–50.
16. Tanzer T., Warren N., McMahon L., et al. Treatment strategies for clozapine-induced nocturnal enuresis and urinary incontinence: A systematic review // CNS Spectr. – 2022. – Pp. 1–12. – https://doi.org/10.1017/S1092852922000050
17. Sosin D.N., Hasanova A.K., Moshhevitin S.Ju., Mosolov S.N. Farmakogeneticheskie prediktory metabolicheskih narushenij pri primenenii klozapina // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 4. – s. 30–40. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.88.88.004
18. De Luca V., Müller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // Int J Neuropsychopharmacol. – 2007. – Vol. 10, no. 5. – Pp. 697–704. – https://doi.org/10.1017/S1461145707007547
19. Schirmbeck F., Mier D., Esslinger C. et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // J Psychiatry Neurosci. – 2015. – Vol. 40, no. 2. – Pp. 89–99. – https://doi.org/10.1503/jpn.140021
20. Andrienko E.V., Mosolova E.S. Obsessivno-kompul'sivnaja simptomatika, inducirovannaja primeneniem klozapina (algoritm korrekcii) // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – S. 22–31. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.46.45.003
21. Khan A.H., Zaidi S. Clozapine: improvement of negative symptoms of schizophrenia // Cureus. – 2017. – Vol. 9, no. 12. – https://doi.org/10.7759/cureus.1973
22. Kirilochev O.O. Oslozhnenija terapii klozapinom: aktualizacija informacii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 3. – S. 12–20. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002
23. Bolonna A.A., Kerwin R.W. Partial agonism and schizophrenia // Br J Psychiatry. – 2005. – Vol. 186, no. 1. – Pp. 7–10. – https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.7
24. Srisurapanont M., Suttajit S., Maneeton N., Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // J Psychiatr Res. – 2015. – Vol. 62. – Pp. 38–47. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.004
25. Orsolini L., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. A case report of clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy // Asian Jp Psychiatry. – 2022. – Vol. 72. – Art. 103121. – https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103121
26. Orsolini L., Valenta S.T., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. Clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy: Two case reports // Eur Psychiatry. – 2022. – Vol. 65. – Pp. S355–S356. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.903
27. Mohr P., Veleva B., Bittnerová D., Španiel F. Dopamine receptor partial agonists: Do they differ in their clinical efficacy? // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.781946
28. Kiss B., Horváth A., Némethy Z., et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: In vitro and neurochemical profile // J Pharmacol Exp Ther. – 2010. – Vol. 333, no. 1. – Pp. 328–340. – https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432
29. Mosolov S.N., Alfimov P.V. Rol' dofaminovyh D3-receptorov v mehanizme dejstvija sovremennyh antipsihotikov // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2014. – № 1. – S. 2–9.
30. Darriba H.B. Combined use of clozapine and cariprazine in treatment-resistant schizophrenia: Is it a good choice? // Eur Psychiatry. – 2021. – Vol. 64, suppl. 1. – Pp. S798–S799. – https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2116

31. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L., et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: a report on two cases // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2021. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 174–178. – https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174
32. Bogren M., Bylund L., Hellebusch R., et al. Remission of persistent negative symptoms and psychosocial consequences by combined clozapine and cariprazine treatment in a patient with long-standing treatment-resistant schizoaffective disorder // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.887547
33. Oloyede E., Clark I., Mace S. et al. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: A case series and literature review // Ther Adv Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 12. – https://doi.org/10.1177/20451253211066642
34. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., et al. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // Ther Adv Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 12. – https://doi.org/10.1177/20451253221132087
35. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A. et al. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia: A retrospective chart review // Front Pharmacol. – 2024. – Vol. 14. – https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112
36. Yin J., Barr A.M., Ramos-Miguel A., Procyshyn R.M. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: A comprehensive review // Curr Neuropharmacol. – 2017. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 174–183. – https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606093602
37. Russell G., Reinfeld S., Kam O. et al. Case series on aripiprazole and dopamine supersensitivity psychosis // Int Clin Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 37, no. 3. – Pp. 122–128. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000391
38. Sahlsten Schölin J., Engh J.A., Kroken R.A., Løberg E.M. Successful switching from risperidone to cariprazine in a schizophrenic patient with pronounced functional deficit: Case report // Front Psychiatry. – 2023. – Vol. 14. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1155395
39. Wang X., Chang Z., Wang R. Opposite effects of positive and negative symptoms on resting-state brain networks in schizophrenia // Commun Biol. – 2023. – Vol. 6. – https://doi.org/10.1038/s42003-023-04637-0
40. Sheffield J.M., Kandala S., Tamminga C.A. et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72, no. 6. – Pp. 600–608. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0669
41. Meier M.A., Lemercier C.E., Kulisch C. et al. The novel antipsychotic cariprazine stabilizes gamma oscillations in rat hippocampal slices // Br J Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, no. 7. – Pp. 1622–1634. – https://doi.org/10.1111/bph.14923
42. Zhu T., Ma J., Yu Y. et al. Meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in schizophrenia with persistent negative symptoms using activation likelihood estimation // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.957685
43. Dominicus L.S., van Rijn L., van der A J. et al. fMRI connectivity as a biomarker of antipsychotic treatment response: A systematic review // Neuroimage Clin. – 2023. – Vol. 40. – https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103515
44. Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 3. – С. 51–57. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005

31. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L., et al. Cariprazine add-on in inadequate clozapine response: a report on two cases // Clin Psychopharmacol Neurosci – 2021. – Vol. 19, no. 1. – Pp. 174–178. – https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174
32. Bogren M., Bylund L., Hellebusch R., et al. Remission of persistent negative symptoms and psychosocial consequences by combined clozapine and cariprazine treatment in a patient with long-standing treatment-resistant schizoaffective disorder // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.887547
33. Oloyede E., Clark I., Mace S. et al. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: A case series and literature review // Ther Adv Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 12. – https://doi.org/10.1177/20451253211066642
34. Pappa S., Kalniunas A., Sharma H., et al. Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: A pilot study // Ther Adv Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 12. – https://doi.org/10.1177/20451253221132087
35. Siwek M., Chrobak A.A., Gorostowicz A. et al. Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia: A retrospective chart review // Front Pharmacol. – 2024. – Vol. 14. – https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112
36. Yin J., Barr A.M., Ramos-Miguel A., Procyshyn R.M. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: A comprehensive review // Curr Neuropharmacol. – 2017. – Vol. 15, no. 1. – Pp. 174–183. – https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606093602
37. Russell G., Reinfeld S., Kam O. et al. Case series on aripiprazole and dopamine supersensitivity psychosis // Int Clin Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 37, no. 3. – Pp. 122–128. – https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000391
38. Sahlsten Schölin J., Engh J.A., Kroken R.A., Løberg E.M. Successful switching from risperidone to cariprazine in a schizophrenic patient with pronounced functional deficit: Case report // Front Psychiatry. – 2023. – Vol. 14. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1155395
39. Wang X., Chang Z., Wang R. Opposite effects of positive and negative symptoms on resting-state brain networks in schizophrenia // Commun Biol. – 2023. – Vol. 6. – https://doi.org/10.1038/s42003-023-04637-0
40. Sheffield J.M., Kandala S., Tamminga C.A. et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72, no. 6. – Pp. 600–608. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0669
41. Meier M.A., Lemercier C.E., Kulisch C. et al. The novel antipsychotic cariprazine stabilizes gamma oscillations in rat hippocampal slices // Br J Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, no. 7. – Pp. 1622–1634. – https://doi.org/10.1111/bph.14923
42. Zhu T., Ma J., Yu Y. et al. Meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in schizophrenia with persistent negative symptoms using activation likelihood estimation // Front Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.957685
43. Dominicus L.S., van Rijn L., van der A J. et al. fMRI connectivity as a biomarker of antipsychotic treatment response: A systematic review // Neuroimage Clin. – 2023. – Vol. 40. – https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103515

44. Kidjaeva A.V., Nasyrova R.F. Rol' kariprazina v profilaktike i korrekcii kardiometabolicheskih narushenij antipsihoticheskoj farmakoterapii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 3. – S. 51–57. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 63–70.
DOI: 10.48612/psyph/ed2u-u3gu-gt4g

Ведение пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством: фокус на новые данные

Д.С. Петелин[1], А.С. Аведисова[2], О.С. Зайцев[3, 4], Д.В. Иващенко[4], Д.В. Ковпак[5, 6], И.А. Мартынихин[7, 8], В.Э. Медведев[9], С.С. Потанин[10], М.А. Самушия[11, 12], Г.М. Усов[13], С.Н. Мосолов[2, 4]

[1] *ПМГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

[2] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

[3] *ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

[4] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

[5] *ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия*

[6] *Общероссийская общественная организация содействия развитию психотерапевтической практики и науки «Российская психотерапевтическая ассоциация специалистов и организаций в области охраны психического здоровья», Санкт-Петербург, Россия*

[7] *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия*

[8] *ООО «Медико-психологический центр Решение», Санкт-Петербург, Россия*

[9] *ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия*

[10] *ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия*

[11] *ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия*

[12] *ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия*

[13] *ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия*

РЕЗЮМЕ

Настоящая публикация посвящена критическому обзору наиболее научно- и практически значимых аспектов ведения пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Представлены предварительные данные всероссийского опроса врачей об особенностях ведения пациентов с ОКР в реальной клинической практике, выполнен детальный сравнительный обзор ведущих зарубежных и отечественных клинических рекомендаций, представлены современные данные о потенциальном вкладе нейронального микровоспаления в патогенез ОКР, а также обсуждаются актуальные проблемы психотерапии ОКР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обсессивно-компульсивное расстройство, психофармакотерапия, психотерапия, клинические рекомендации, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейровоспаление

КОНТАКТЫ: Петелин Дмитрий Сергеевич, petelinhome1@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2228-6316
Аведисова Алла Сергеевна, alla.avedisova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7940-3712
Зайцев Олег Семенович, ozaitsev@nsi.ru, ORCID: 0000-0003-0767-879X
Иващенко Дмитрий Владимирович, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167
Ковпак Дмитрий Викторович, kovpak@list.ru, ORCID: 0000-0002-0833-7252
Мартынихин Иван Андреевич, ivan.martynikhin@gmail.com, ORCID: 0009-0006-2937-7639
Медведев Владимир Эрнстович, melkorcard@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X
Потанин Сергей Сергеевич, potanin_ss@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9180-1940
Самушия Марина Антиповна, sma-psychiatry@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3681-9977
Усов Григорий Михайлович, usovgm@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7619-1179
Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Петелин Д.С., Аведисова А.С., Зайцев О.С., Иващенко Д.В., Ковпак Д.В., Мартынихин И.А., Медведев В.Э., Потанин С.С., Самушия М.А., Усов Г.М., Мосолов С.Н. Ведение пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством: фокус на новые данные // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 63–70. — DOI: 10.48612/psyph/ed2u-u3gu-gt4g

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical Management of Obsessive-Compulsive Disorder: Focusing on New Data

D.S. Petelin[1], A.S. Avedisova[2], O.S. Zaitsev[3, 4], D.V. Ivaschenko[4], D.V. Kovpak[5, 6], I.A. Martynikhin[7, 8], V.E. Medvedev[9], S.S. Potanin[10], M.A. Samushiya[11, 12], G.M. Usov[13], S.N. Mosolov[2, 4]

[1] *First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia*
[2] *V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*
[3] *National Medical Research Center of Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*
[4] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*
[5] *North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia*
[6] *Russian Psychotherapeutic Association, Saint Petersburg, Russia*
[7] *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia*
[8] *Medical and Psychological Center "Reshenie", Saint Petersburg, Russia*
[9] *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia*
[10] *Federal State Budgetary Scientific Institution Mental Health Scientific Center, Moscow, Russia*
[11] *Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia*
[12] *Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia*
[13] *Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia*

SUMMARY

This publication is devoted to a critical review of the most scientifically and practically significant aspects of managing patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). Preliminary data from an all-Russian survey of physicians on the specifics of managing patients with OCD in real clinical practice are presented, a detailed comparative review of leading foreign and domestic clinical guidelines is given, modern data on the potential contribution of neuronal microinflammation to the pathogenesis of OCD are presented, and current issues of OCD psychotherapy are discussed.

KEYWORDS: obsessive-compulsive disorder, psychopharmacotherapy, psychotherapy, clinical guidelines, selective serotonin reuptake inhibitors, neuroinflammation

CONTACTS: Petelin Dmitry Sergeevich, petelinhome1@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2228-6316
Avedisova Alla Sergeevna, alla.avedisova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7940-3712
Zaitsev Oleg Semenovich, ozaitsev@nsi.ru, ORCID: 0000-0003-0767-879X
Ivaschenko Dmitry Vladimirovich, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167
Kovpak Dmitry Viktorovich, kovpak@list.ru, ORCID: 0000-0002-0833-7252
Martynikhin Ivan Andreevich, ivan.martynikhin@gmail.com, ORCID: 0009-0006-2937-7639
Medvedev Vladimir Ernstovich, melkorcard@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8653-596X
Potanin Sergey Sergeevich, potanin_ss@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9180-1940
Samushiya Marina Antipovna, sma-psychiatry@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3681-9977
Usov Grigory Mikhailovich, usovgm@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7619-1179
Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Petelin D.S., Avedisova A.S., Zaitsev O.S., Ivaschenko D.V., Kovpak D.V., Martynikhin I.A., Medvedev V.E., Potanin S.S., Samushiya M.A., Usov G.M., Mosolov S.N. Clinical Management of Obsessive-Compulsive Disorder: Focusing on New Data // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current therapy of Mental disorders]. – 2025. – No. 3. – Pp. 63–70. – DOI: 10.48612/psyph/ed2u-u3gu-gt4g [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) остается исключительно важной медико-социальной проблемой, что связано с его высокой распространенностью, хроническим течением, негативным влиянием на качество жизни и трудовой статус пациентов, трудностями в диагностике и подборе корректной терапии (психофармакологической и психотерапевтической) [1–3].

Объективно существующие трудности в диагностике и терапии ОКР закономерным образом приводят к необходимости наряду с созданием клинических рекомендаций и руководств разрабатывать и внедрять дополнительные инструменты для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с указанным расстройством. Ранее ведущими отечественными специалистами было предложено провести онлайн-опрос среди врачей, занимающихся лечением пациентов с ОКР, для формирования обобщенного реалистического представления о рутинной практике в ведении данных пациентов[1] [4]. Появление промежуточных итогов онлайн-опроса, реализованного при поддержке Российского общества психиатров (РОП), публикация новой версии клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации и актуальных мировых данных о патогенетических аспектах и современных подходах к терапии ОКР сформировали потребность в обобщении и анализе имеющейся информации.

[1] Опрос был размещен на сайте РОП.

Промежуточные результаты всероссийского онлайн-опроса врачей

На начало июня 2025 г. всероссийский опрос по особенностям ведения пациентов с ОКР прошел 141 врач-психиатр. Лишь относительно небольшая доля врачей была из крупнейших городов (Москва — 22 врача, 15,6 %; Санкт-Петербург — 18 врачей, 12,7 %), что повышает репрезентативность результатов. Отмечалось преобладание специалистов, для которых психиатрия была основной специальностью, — 92 врача, 65,2 %.

Абсолютное большинство врачей отметили, что в своей практической деятельности они используют федеральные клинические рекомендации (129 врачей, 91,5 %). Предварительный анализ результатов опроса показал, что среди российских врачей чрезвычайно популярны международные клинические рекомендации и доля специалистов, руководствующихся ими, составляет 65,9 %.

Мнение врачей хорошо согласовалось с данными [2] о большом периоде времени, которое требуется пациенту с ОКР для получения специализированной помощи, — 89 врачей (63,1 %) указали, что чаще у их пациентов проходит от 1 до 5 лет с момента появления первых симптомов до обращения за квалифицированной психиатрической помощью. В то же время опрашиваемые врачи демонстрировали достаточно большую уверенность в своей способности установить верный диагноз, а также делали акцент на том, что им достаточно редко приходится пересматривать ранее установленный коллегами диагноз ОКР. Так, 31 врач (21,9 %) не испытывал трудностей при установлении диагноза, 51 врач (41,8 %) испытывал сложности при постановке диагноза примерно в 10 % случаев, а 34 врача (24,1 %) испытывали сложности в 10–30 % клинических ситуаций. Более половины врачей — 77 (54,6 %) сообщили, что отмечают необходимость в пересмотре диагноза лишь у 10 % пациентов с ОКР, обращающихся к ним на прием.

При анализе результатов опроса о методах лечения обращает на себя внимание крайне низкая частота применения психотерапевтических интервенций изолированно от фармакотерапии — лишь 3 врача (2 %) упоминали психотерапию в качестве терапии первой линии, применяемой у пациентов с ОКР, при этом большинство врачей (90 респондентов, 63,8 %) указывали на необходимость использования в качестве первой линии терапии комбинации из лекарственных препаратов и психотерапевтических методов. Психофармакотерапия в качестве терапии первого выбора упоминалась существенно реже — 48 респондентов (34 %). Полученные данные в существенной степени контрастируют с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями и консенсусами, согласно которым вмешательством первого выбора является психофармакотерапия или психотерапия, их комбинация резервируется лишь для пациентов, не ответивших на один из подходов [5–7].

В свою очередь, выбор препаратов первой линии в полной мере соотносился с актуальными российскими и международными рекомендациями — 115 врачей (81,5 %) декларировали свое стремление начинать лечение с антидепрессантов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), другие варианты ответов (транквилизаторы, антипсихотики, кломипрамин) отмечались казуистически редко. При выборе конкретных препаратов среди СИОЗС практикующие врачи отдавали предпочтение флувоксамину (51 респондент, 36,2 %) и сертралину (50 респондентов, 35,4 %). Значительно реже в качестве препарата первого выбора упоминались пароксетин (17 респондентов, 12 %) и эсциталопрам (19 респондентов, 13,5 %). Флуоксетин и циталопрам отмечались лишь в единичных случаях (3 респондента, 2 % и 1 респондент, 0,7 % соответственно).

Полученные данные в существенной степени контрастируют с тем, что специалисты достаточно активно отмечали свою потребность в наличии у СИОЗС дополнительных терапевтических свойств. Так, для 92 респондентов (65,2 %) являлось важным, чтобы препарат обладал способностью улучшать качество ночного сна — свойство, которым среди СИОЗС обладает только флувоксамин, но не другие препараты, включая сертралин. В свою очередь, для 89 респондентов (63,1 %) было важно, чтобы препарат улучшал когнитивные функции пациентов с ОКР.

При неэффективности первой линии терапии врачи, принимавшие участие в опросе, в значительной части случаев предпочитали переключение на другой антидепрессант, а именно перевод на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (35, 24,8 %), кломипрамин (29, 20,5 %) или другой СИОЗС (22, 15,6 %). 30 врачей (21,2 %) указывали, что при неэффективности первого курса они используют аугментацию антипсихотиком, что представляется преждевременным с точки зрения современных алгоритмов терапии. В числе наиболее часто используемых антипсихотиков наряду с перечисленными во всех клинических рекомендациях арипипразолом и рисперидоном упоминались не имеющие существенной доказательной базы в терапии ОКР оланзапин и луразидон.

Согласно результатам опроса, большинство врачей в повседневной практике придерживаются рекомендации проведения длительной поддерживающей терапии. Рекомендовали продолжать прием лекарственной терапии в течение 12 месяцев 45 опрошенных (31,2 %) и до 24 месяцев — 39 (27,6 %). 20 врачей (14,2 %) рекомендовали своим пациентам принимать терапию более двух лет после полной редукции психопатологической симптоматики. При этом отношение врачей к реальной длительности приема терапии пациентами было достаточно оптимистичным и реальные сроки психофармакотерапии в целом хорошо соотносились с рекомендованными специалистом. Значительная часть врачей отмечала, что пациенты принимают предписанную терапию в течение 12 месяцев (36 респондентов, 25,5 %) или 12–24 месяцев (46 респондентов, 32,6 %). Отметим, что в тройку самых частых причин для самостоятельной отмены пациентами препаратов, по мнению опрашиваемых врачей, вошли редукция психопатологической симптоматики (79 респондентов, 56 %), низкая приверженность лечению (70 респондентов, 49,6 %) и недостаточная

эффективность терапии (67 респондентов, 47,5 %)[2]. При оценке корректности подходов к проведению психотерапевтических интервенций отмечалось достаточно хорошее следование правилам и стандартам доказательной медицины — большинство респондентов указывали в качестве метода выбора когнитивно-поведенческую терапию (81 врач, 57,4 %).

Суммируя представленные данные, отметим достаточно высокую приверженность опрошенных врачей действующим клиническим рекомендациям — использование антидепрессантов из класса СИОЗС в качестве терапии первой линии, тенденцию к использованию тимоаналептиков других классов при недостаточном эффекте, стремление рекомендовать пациентам длительный прием лекарственной терапии, предпочтение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) другим методам психотерапии. Вместе с тем полученные данные следует трактовать с осторожностью — число респондентов составило около 1 % от общего числа психиатров, работающих на территории Российской Федерации. Кроме того, нельзя исключать также систематической ошибки при наборе респондентов в исследование — с большей вероятностью в онлайн-опросе приняли врачи, активно использующие Интернет, более восприимчивые к новой информации, в том числе изложенной в клинических рекомендациях и руководствах. Данные соображения обусловливают необходимость продолжать работу по сбору большего числа данных для повышения репрезентативности результатов.

Сравнение отечественных клинических рекомендаций и ведущих зарубежных руководств по ведению пациентов с ОКР

В 2025 г. был опубликован пересмотр клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОКР под эгидой РОП [7]. Критический анализ данных рекомендаций позволил прийти к благоприятному выводу об их существенной сопоставимости с целым рядом международных клинических рекомендаций и руководств. В обобщенном виде можно выделить следующие общие положения, разделяемые большинством клинических рекомендаций:

- первой линией психофармакотерапии ОКР являются антидепрессанты класса СИОЗС, а выбор конкретного лекарственного препарата данного класса должен быть обусловлен его профилем побочных эффектов и индивидуальной переносимостью у конкретного пациента;
- при неэффективности или непереносимости любого СИОЗС показана замена его другим антидепрессантом как в рамках того же класса, так и из альтернативного (например, венлафаксин);
- для пациентов, не ответивших на прием двух и более препаратов из класса СИОЗС, показана замена препарата трициклическим антидепрессантом кломипрамином;
- при неэффективности следующим шагом может быть комбинация СИОЗС и кломипрамина либо аугментация антидепрессанта антипсихотиком (наибольшая доказательная база существует в отношении рисперидона и арипипразола);
- альтернативной опцией может быть применение глутаматергических препаратов (например, мемантина или ламотриджина);
- терапия ОКР должна быть длительной (не менее 12 месяцев) даже в случае хорошего ответа.

С учетом того, что в Клинических рекомендациях по терапии ОКР (2025) приведены данные о максимально допустимых дозировках СИОЗС, существенно превышающих указанные в официальных инструкциях по медицинскому применению (ИМП), возникает потребность в дополнительном обсуждении вопроса использования повышенных терапевтических дозировок off-label. С одной стороны, использование препаратов с более широким диапазоном допустимых дозировок в рамках ИМП (например, 50–300 мг флувоксамина) обеспечивает удобство постепенной титрации по сравнению с препаратами, обладающими узким диапазоном доз, что также позволяет практикующему специалисту осуществлять назначения в рамках ИМП. С другой стороны, в случае удовлетворительной переносимости препарата, но при недостаточном достижении терапевтического ответа стоит рассмотреть возможность увеличения дозировки до максимально допускаемой в Клинических рекомендациях, а не использовать стратегию преждевременного переключения на другой препарат.

Учитывая вышесказанное, имеет смысл обобщить имеющиеся в доступных клинических рекомендациях подходы к выбору конкретного антидепрессанта для терапии ОКР. Препараты из класса СИОЗС имеют сопоставимую эффективность при ОКР при условии их применения в достаточных дозировках и достаточно длительное время. В связи с этим выбор конкретного препарата должен быть основан на данных о его переносимости в прошлом, а также на его способности влиять на коморбидную психическую патологию (например, на диссомнические нарушения, депрессию или хронические болевые синдромы). В обновленных клинических рекомендациях указано, что флувоксамин можно рассматривать как препарат выбора у пациентов с ОКР с дисморфофобией и патологическим гэмблингом ввиду наличия доказательной базы [8–11].

Например, отличительным свойством рекомендаций, опубликованных Мировой федерацией обществ биологической психиатрии (WFSBP), является упоминание с высоким уровнем доказательности целого ряда препаратов, которые достаточно редко используются на практике [5]. Так, сопоставимый уровень доказательности (A2) наряду с широко применяемыми арипипразолом и мемантином имеют ондасетрон и пиндолол (блокатор серотониновых рецепторов 5-НТ3 и адреноблокатор соответственно). Достаточно высокий уровень (B2) в рекомендациях имеют препараты со спорной эффективностью при ОКР, такие как миртазапин и прекурсоры серотонина. В частности, миртазапин был включен в рекомендации на основании нескольких небольших открытых исследований,

[2] В связи с возможностью выбора нескольких ответов сумма долей выше 100 %.

что ограничивает их доказательную силу. Кроме того, это были единственные клинические рекомендации, в которых упоминался препарат толкапон, обратимый ингибитор фермента катехол-О-метилтрансферазы нитрокатехинового типа.

Рекомендации ресурса UpToDate, в свою очередь, характеризуются наличием последних данных и разносторонним подходом к ведению пациентов с ОКР. Важным свойством данных рекомендаций является акцент на более длительной, чем обычно, терапии ОКР — усредненно 2–3 года.

В число основных особенностей рекомендаций Американской психиатрической ассоциации (APA) входит фокус на использование СИОЗС и кломипрамина и отсутствие упоминаний антидепрессантов других классов (например, венлафаксина или дулоксетина). Кроме того, в данных клинических рекомендациях критически оценивается эффективность антипсихотика кветиапина, имеющего крайне ограниченную доказательную базу при терапии ОКР [11].

Канадские клинические рекомендации (CANMAT) характеризуются разработанной стратификацией линий терапии ОКР с учетом доступной доказательной базы [12]. В первую линию терапии ОКР входят все СИОЗС, за исключением циталопрама, который наряду с венлафаксином, кломипрамином и миртазапином указан в качестве второй линии. Кроме того, перечислен целый ряд препаратов, которые не имеют доказанной эффективности при ОКР и тем самым не могут быть рекомендованы для применения, в их числе — клоназепам, дезимипрамин, клонидин, буспирон, соли лития и морфин.

Клинические рекомендации NICE (Великобритания, 2005) представляются наименее актуальными ввиду года их последнего пересмотра. По-видимому, именно по этой причине в них отсутствует рекомендация к использованию эсциталопрама, рекомендованного к применению в качестве препарата первой линии во всех остальных клинических рекомендациях. Так же, как и рекомендации APA, клинические рекомендации NICE не рекомендуют к применению любые другие антидепрессанты, кроме СИОЗС и кломипрамина. В отличие от многих других клинических рекомендаций NICE не конкретизируют антипсихотик для аугментации терапии и рекомендуют их присоединение в целом как класса, что может вызывать трудности у практикующего врача.

Нейровоспалительный компонент ОКР

Накапливающиеся в последние десятилетия данные свидетельствуют о том, что дисфункциональная активация иммунного ответа, включая форму нейронального микровоспаления, играет существенную роль в патогенезе большинства психических расстройств, в том числе шизофрении, биполярного расстройства, униполярной депрессии, расстройств аутистического спектра и др. [13]. Несмотря на то что данные о вкладе воспаления в патогенез ОКР представлены в меньшем объеме по сравнению, к примеру, с депрессивным расстройством, со стороны медицинского сообщества продолжает сохраняться повышенный интерес к данному аспекту проблемы ОКР.

Изначально подобный интерес был обусловлен фактом манифестации ряда случаев ОКР в педиатрической практике после перенесенной стрептококковой инфекции и патологической аутоиммунной реакцией в отношении тканей головного мозга, в первую очередь базальных ганглиев — так называемый PANDAS[3] [14]. Согласно доступным эпидемиологическим данным, симптомы ОКР развиваются у приблизительно одного из двухсот детей, перенесших стрептококковую инфекцию. Не вызывает сомнений, что абсолютное большинство случаев ОКР имеет мультифакторную природу, и вклад в их патогенез осуществляют генетические, средовые и психологические факторы риска. Тем не менее даже при ОКР, не ассоциированных с аутоиммунной реакцией в отношении стрептококка, есть определенные аргументы в пользу дисфункционального иммунного ответа.

Некоторые доказательства роли нарушения иммунного ответа в развитии повторяющегося (компульсивного) поведения были получены на животных моделях. Так, было показано, что у мышей с нокаутом гена *Hoxb6* (экспрессируемого исключительно в клетках микроглии) развивается выраженное самоочищающее поведение и выщипывание шерсти, сопоставимое с таким расстройством обсессивно-компульсивного спектра, как трихотилломания. Пересадка мышам с нокаутом данного гена нормального костного мозга приводит к редукции стремления к выщипыванию шерсти, по-видимому, в результате образования нормально функционирующих моноцитов, их миграции в центральной нервной системе с последующей трансформацией в клетки микроглии. Наряду с отсутствием каких-либо морфологических изменений кожного покрова у нокаут-мышей, полученные данные убедительно доказывают, что аномальная функция микроглии играет большую роль в развитии компульсивного поведения у лабораторных животных [15].

Роль патологической активации микроглии при ОКР была подтверждена у людей с помощью позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Пациентам с ОКР и сопоставимым по полу и возрасту добровольцам вводили радиоактивно-меченный маркер с высокой селективностью в отношении транслокаторного белка (TSPO), экспрессия которого достоверно повышается при активации микроглии. Результатом исследования стало обнаружение выраженного повышения экспрессии TSPO у пациентов с ОКР в нейрональных контурах, ассоциированных с развитием данного расстройства (кортико-стриарно-таламо-кортикальная петля) [16]. Тем не менее дизайн исследования не позволил достоверно ответить на вопрос о том, является ли повышение экспрессии TSPO патогенетическим механизмом развития ОКР или же следствием его наличия.

В отношении периферических маркеров активации иммунной системы при ОКР были получены более

[3] PANDAS (англ. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) — педиатрическое аутоиммунное нейропсихическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией.

противоречивые данные. Так, метаанализ 16 исследований с более чем 1000 включенных пациентов показал, что пациенты с ОКР достоверно не отличаются по уровню активности периферических маркеров воспаления от здоровых добровольцев [17]. Тем не менее полученные данные нуждаются в более пристальном анализе. Так, большинство исследований были относительно невысокого качества и часто не учитывали целый ряд ограничений, в числе которых такие факторы активации иммунного ответа, как ожирение, табакокурение и коморбидные психические расстройства (в первую очередь, униполярная депрессия). После стандартизации по полу, возрасту и наличию коморбидных психических расстройств было показано, что уровень Il-6 был достоверно выше у пациентов с ОКР по сравнению со здоровыми добровольцами. При условии включения в анализ только нелеченных пациентов с ОКР[4] было показано достоверное повышение уровня Il-1β при ОКР. В свою очередь, даже после выполнения стандартизации уровень таких маркеров, как ФНО-α, Il-4, Il-10 и IFNγ, достоверно не различался между пациентами с ОКР и здоровыми добровольцами.

Результаты более методологически сложных исследований свидетельствуют в пользу того, что при ОКР отмечается активация не иммунного ответа в целом, а скорее отдельных его звеньев. Приведенные выше данные о манифестации ОКР вследствие продукции антител к базальным ганглиям привели к их поиску у пациентов, заболевших ОКР вне прямой связи со стрептококковой инфекцией. В метаанализе 8 кросс-секционных исследований Pearlman и соавторы показали при ОКР более высокую частоту серопозитивности в отношении антител к базальным ганглиям при их сравнении с пациентами, страдающими различными психическими, неврологическими и ревматологическими заболеваниями ($p < 0{,}001$) [18]. Почти пятикратное преобладание пациентов, серопозитивных в отношении базальных ганглиев, позволяет предположить существенную роль аутоиммунных механизмов в развитии ОКР.

Полученные в этой области данные имеют не только теоретическое, но и потенциально практическое значение, поскольку некоторые антидепрессанты, применяемые при терапии ОКР, могут обладать противовоспалительными свойствами. Хорошим примером является флувоксамин, чьи противовоспалительные эффекты, вероятно, связаны с агонизмом в отношении сигма-1 рецепторов головного мозга [19]. В частности, на животных моделях была показана способность флувоксамина достоверно снижать экспрессию целого ряда воспалительных генов, в числе которых *ICAM1*, *VCAM1*, *COX2* и *INOS* [20]. Наиболее разумным объяснением данного эффекта может быть высокий аффинитет препарата к сигма-1-рецепторам, отличающий его от остальных СИОЗС [21]. Однако остается неясным, в какой мере высокая эффективность флувоксамина при ОКР связана с его противовоспалительными свойствами.

[4] Данное соображение представляется принципиально важным в связи с тем, что некоторые антидепрессанты при системном приеме оказывают противовоспалительное действие.

Актуальные подходы к психотерапии ОКР

Результаты современных исследований показали, что психотерапия демонстрирует при ОКР эффект, сопоставимый с психофармакотерапией, однако следует учитывать, что наибольшую доказательную базу имеет КПТ с экспозицией и предотвращением реакции (ЭПР) [22]. В одном из метаанализов, включавшим 24 РКИ, обнаружено, что 60–85 % пациентов с ОКР демонстрируют ответ на ЭПР с существенной редукцией симптоматики, и показана стабильность этого ответа при более чем пятилетнем наблюдении [23]. Должным образом организованный процесс КПТ с ЭПР, согласно существующим научным данным, сопоставим по эффективности либо даже может превосходить терапевтический эффект антидепрессантов, в том числе кломипрамина [24].

В то же время исследования показывают в целом недостаточный эффект применении изолированой психотерапии при ОКР в детском возрасте [25]. В этой связи представляется целесообразным использовать у детей до 10–12 лет психофармакотерапию в качестве приоритетной терапевтической опции с последующей возможностью перехода на КПТ в более зрелом возрасте. Тем не менее для психотерапии характерны схожие с психофармакотерапией сложности, в первую очередь, связанные с вопросами приверженности пациентов с ОКР терапевтическому вмешательству. По некоторым данным, ЭПР ассоциирована с более низкой комплаентностью по сравнению с психофармакотерапией, что связано с необходимостью системно противостоять провоцирующим тревогу стимулам при резистентных компульсиях. Несоблюдение правил ЭПР тесно связано с ухудшением ближайших и отдаленных результатов терапии [26]. Формат концентрированного воздействия (например, интенсивный ЭПР) может повысить приверженность лечению благодаря структурированной поддержке, но также повышает риск отсева, если пациенты испытывают трудности с интенсивностью лечения.

Помимо описанных выше методов, определенное применение при ОКР также могут иметь методики осознанности (mindfulness), которые могут использоваться не только изолированно, но и встраиваться в ЭПР. Доступная доказательная база свидетельствует в пользу достаточно высокой эффективности КПТ в сочетании с практиками осознанности при ОКР, сопоставимой по некоторым данным с эффективностью СИОЗС и достоверно более высокой, чем ответ на плацебо [27].

В отечественной клинической практике также существуют проблемы с доступностью качественной психотерапевтической помощи: недостаточно высокая подготовка специалистов, а также тенденция к использованию в ведении пациентов с ОКР психотерапевтических методик, имеющих невысокий или отсутствующий уровень доказательности. Использование таких методик может привести к формированию у пациентов представлений о неэффективности психотерапии в целом.

Недостаточное количество специалистов наряду со стоимостью психотерапевтических вмешательств

создают существенный барьер для получения квалифицированной помощи в условиях российских реалий. В связи с этим рабочей группой предлагается несколько подходов к повышению доступности психотерапии:

1) субсидирование психотерапевтической помощи для отдельных групп пациентов с ОКР, например, проживающих в отдаленных регионах Российской Федерации;

2) развитие телепсихиатрии и сервисов по онлайн-консультированию;

3) продвижение научно-обоснованных приложений и онлайн-ресурсов по самопомощи при ОКР, например, методических пособий по КПТ.

Работа в этой области позволит существенно повысить доступность психотерапевтической помощи для пациентов с ОКР и тем самым улучшить их качество жизни и исходы психического заболевания.

Отдельно стоит отметить растущий интерес к использованию искусственного интеллекта (ИИ), все чаще применяемого в медицине для повышения эффективности диагностики и лечения, а также разработки новых лекарственных препаратов. В случаях, когда опыт и квалификация врача могут оказаться недостаточными для оперативного и точного принятия решений, ИИ, имеющий доступ к обширному массиву данных, способен быстро классифицировать рассматриваемую клиническую задачу и предложить оптимальный план лечения. Однако современные модели ИИ не обладают целостностью и самовоспроизводимостью, присущими психике человека, и поэтому не могут заменить ее, особенно в областях, требующих высокой квалификации в принятии решений, в том числе в терапии ОКР. Кроме того, ИИ пока не способен понимать и интерпретировать человеческие эмоции, особенности поведения и мышления, устанавливать глубокую эмпатическую связь с пациентом, принимать сложные этические решения, адаптироваться к уникальным потребностям каждого пациента и разрабатывать индивидуальные планы лечения, что определяет существенные ограничения использования ИИ в рутинной практике врача [28].

Ограничения исследования

Опрос врачей содержит неустранимый недостаток, свойственный такого рода исследованиям, — тенденция респондентов давать нормативные ответы. В связи с этим результаты опроса могут не в полной мере отражать реальную клиническую практику.

Заключение

Вопросы диагностики и терапии ОКР остаются важной проблемой психиатрии и нуждаются в дальнейшей разработке. Тем не менее часть врачебного сообщества, принявшая участие в интернет-опросе, организованном при поддержке РОП, демонстрирует высокую степень осведомленности о подходах к диагностике и ведению пациентов с ОКР. По-видимому, их представления хорошо соотносятся с ключевыми положениями, изложенными в федеральных клинических рекомендациях по ОКР и в целом согласующимися с ведущими международными руководствами. СИОЗС остаются первой линией психофармакотерапии ОКР, однако требуется дальнейшее изучение потенциальной роли дополнительных методов терапии, в числе которых модуляция патологического иммунного ответа и воздействие на процессы нейронального микровоспаления. КПТ с ЭПР остается «золотым стандартом» психотерапии ОКР как в качестве альтернативы, так и в комбинации с психофармакотерапией у резистентных пациентов. В реалиях Российской Федерации получение качественной психотерапевтической помощи пациентами с ОКР осложняется как дефицитом квалифицированных кадров, так и низкой доступностью КПТ, а также недостаточной осведомленностью пациентов и специалистов о доказательных психотерапевтических подходах.

Суммируя представленные положения, следует подчеркнуть, что информирование врачебного сообщества и пациентов с ОКР относительно актуальных подходов к диагностике и терапии является одной из приоритетных задач практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // Mol Psychiatry. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – https://doi.org/10.1038/mp.2008.94
2. Stein D.J., Costa D.L.C., Lochner C. et al. Obsessive-compulsive disorder // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – Vol. 5 (1). – Art. 52. – https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3
3. Мосолов С.Н. Обсессивно-компульсивное расстройство (диагностика, клиника, терапия). – М.: Мединформ, 2005. – 56 с.
4. Петелин Д.С., Аведисова А.С., Иващенко Д.В., Медведев В.Э., Менделевич В.Д., Сиволап Ю.П., Усов Г.М. Актуальные проблемы диагностики и терапии обсессивно-компульсивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 4. – С. 67–75. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.82.91.007
5. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S., Costa D.L.D.C., Denys D., Dilbaz N., Domschke K., Hollander E., Kasper S., Möller H.J., Eriksson E., Fineberg N.A., Hättenschwiler J., Kaiya H., Karavaeva T., Katzman M.A., Kim Y.K., Inoue T., Lim L., Masdrakis V., … Zohar J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD // The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 118–134. – https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086296
6. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for obsessive-compulsive disorder, 2007. – URL: https://psychiatryonline.org/guideline (accessed August 5, 2024).
7. Обсессивно-компульсивное расстройство. РОП. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/650_2 (дата обращения 12.06.2025).

REFERENCES

1. Ruscio A.M., Stein D.J., Chiu W.T., Kessler R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication // Mol Psychiatry. – 2010. – Vol. 15 (1). – Pp. 53–63. – https://doi.org/10.1038/mp.2008.94
2. Stein D.J., Costa D.L.C., Lochner C. et al. Obsessive-compulsive disorder // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – Vol. 5 (1). – Art. 52. – https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3
3. Mosolov S.N. Obsessivno-kompul'sivnoe rasstrojstvo (diagnostika, klinika, terapija). – M.: Medinform, 2005. – 56 c.
4. Petelin D.S., Avedisova A.S., Ivashhenko D.V., Medvedev V.Je., Mendelevich V.D., Sivolap Ju.P., Usov G.M. Aktual'nye problemy diagnostiki i terapii obsessivno-kompul'sivnogo rasstrojstva // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 4. – S. 67–75. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.82.91.007
5. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S., Costa D.L.D.C., Denys D., Dilbaz N., Domschke K., Hollander E., Kasper S., Möller H.J., Eriksson E., Fineberg N.A., Hättenschwiler J., Kaiya H., Karavaeva T., Katzman M.A., Kim Y.K., Inoue T., Lim L., Masdrakis V., … Zohar J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD // The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. – 2023. – Vol. 24 (2). – Pp. 118–134. – https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086296
6. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for obsessive-compulsive disorder, 2007. – URL: https://psychiatryonline.org/guideline (accessed August 5, 2024).
7. Obsessivno-kompul'sivnoe rasstrojstvo. ROP. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/650_2 (data obrashhenija 12.06.2025).

8. Perugi G., Giannotti D., Di Vaio S., Frare F., Saettoni M., Cassano G.B. Fluvoxamine in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia) // Int Clin Psychopharmacol. – 1996. – Vol. 11 (4). – Pp. 247–254. – https://doi.org/10.1097/00004850-199612000-00006
9. Hollander E., DeCaria C.M., Mari E. et al. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling // Am J Psychiatry. – 1998. – Vol. 155 (12). – Pp. 1781–1783. – https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1781
10. Hollander E., DeCaria C.M., Finkell J.N., Begaz T., Wong C.M., Cartwright C.A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 47 (9). – Pp. 813–817. – https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00241-9
11. Koran L.M., Hanna G.L., Hollander E. et al. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder // The American Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 164, suppl. 7. – Pp. 5–53.
12. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // BMC Psychiatry. – 2014. – Vol. 14 (1). – S1. – https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1
13. Dunn G.A., Loftis, J.M., Sullivan E.L. Neuroinflammation in psychiatric disorders: An introductory primer // Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. – 2020. – Vol. 196. – Art. 172981. – https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172981
14. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., Perlmutter S., Lougee L., Dow S., Zamkoff J., Dubbert B.K. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases // The American journal of psychiatry. – 1998. – Vol. 155 (2). – Pp. 264–271. – https://doi.org/10.1176/ajp.155.2.264
15. Greer J.M., Capecchi M.R. Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice // Neuron. – 2002. – Vol. 33(1). – Pp. 23–34. – https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00564-5
16. Attwells S., Setiawan E., Wilson A.A., Rusjan P.M., Mizrahi R., Miler L., Xu C., Richter M.A., Kahn A., Kish S.J., Houle S., Ravindran L., Meyer J.H. Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (8). – Pp. 833–840. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1567
17. Cosco T.D., Pillinger T., Emam H., Solmi M., Budhdeo S., Matthew Prina A., Maes M., Stein D.J., Stubbs B., Carvalho A.F. Immune aberrations in obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis // Molecular Neurobiology. – 2019. – Vol. 56 (7). – Pp. 4751–4759. – https://doi.org/10.1007/s12035-018-1409-x
18. Pearlman D.M., Vora H.S., Marquis B.G., Najjar S., Dudley L.A. Anti-basal ganglia antibodies in primary obsessive-compulsive disorder: Systematic review and meta-analysis // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 2014. – Vol. 205 (1). – Pp. 8–16. – https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.137018
19. Albayrak Y., Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists and their clinical implications in neuropsychiatric disorders // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 964. – Pp. 153–161. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1_11
20. Rafiee L., Hajhashemi V., Javanmard S.H. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. – 2016. – Vol. 19 (9). – Pp. 977–984. – PMID: 27803785
21. Hashimoto K. Overview of the potential use of fluvoxamine for COVID-19 and long COVID // Discover Mental Health. – 2023. – Vol. 3 (1). – P. 9. – https://doi.org/10.1007/s44192-023-00036-3
22. Greist J.H., Marks I.M., Baer L., Kobak K.A., Wenzel K.W., Hirsch M.J., Mantle J.M., Clary C.M. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2002. – Vol. 63 (2). – Pp. 138–145. – https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0209
23. Ponniah K., Magiati I., Hollon S.D. An update on the efficacy of psychological therapies in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults // Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders. – 2013. – Vol. 2 (2). – Pp. 207–218. – https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2013.02.005
24. Брим В., Чаллакомбе Ф., Палмер А., Салковскис П. Когнитивно-поведческая терапия обсессивно-компульсивного расстройства. – СПб.: ООО «Диалектика», 2021. – 384 с.
25. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial // JAMA Psychiatry. – 2004. – Vol. 292 (16). – Pp. 1969–1976. –https://doi.org/10.1001/jama.292.16.1969
26. Tjelle, K., Opstad, H.B., Solem, S. et al. Patient adherence as a predictor of acute and long-term outcomes in concentrated exposure treatment for difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder // BMC Psychiatry. – 2024& – Vol. 24 (1). – Art. 327. – https://doi.org/10.1186/s12888-024-05780-6
27. Zhang T., Lu L., Didonna F., Wang Z., Zhang H., Fan Q. Mindfulness-based cognitive therapy for unmedicated obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial with 6-month follow-up // Frontiers in psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – Art. 661807. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.661807
28. Богданов Я.В. Возможности искусственного интеллекта в психиатрии: анализ и перспективы // IV Корниловские чтения. Клинический полиморфизм экзогенно-органических психических расстройств. Диагностика, лечение и профилактика: сб. тез. межрегион. науч.-практ конф., посв. памяти проф. А.А. Корнилова / под ред. Н.А. Бохана. – Кемерово: ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница», 2023. – 60 с.
29. Obsessive-compulsive disorder in adults: Treatment overview. – URL: https://www.uptodate.com/contents/obsessive-compulsive-disorder-in-adults-treatment-overview?search=ocd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 31, 2025).
30. Practice guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. – URL: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf (accessed August 31, 2025).
31. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: Treatment. Clinical Guideline. – URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg31 (accessed August 31, 2025).
32. Reis A., Westhoff M., Quintarelli H., Hofmann S.G. Mindfulness as a therapeutic option for obsessive-compulsive disorder // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2024. – Vol. 24 (8). – Pp. 735–741. – https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2365945

8. Perugi G., Giannotti D., Di Vaio S., Frare F., Saettoni M., Cassano G.B. Fluvoxamine in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia) // Int Clin Psychopharmacol. – 1996. – Vol. 11 (4). – Pp. 247–254. – https://doi.org/10.1097/00004850-199612000-00006
9. Hollander E., DeCaria C.M., Mari E. et al. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling // Am J Psychiatry. – 1998. – Vol. 155 (12). – Pp. 1781–1783. – https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1781
10. Hollander E., DeCaria C.M., Finkell J.N., Begaz T., Wong C.M., Cartwright C.A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 47 (9). – Pp. 813–817. – https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00241-9
11. Koran L.M., Hanna G.L., Hollander E. et al. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder // The American Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 164, suppl. 7. – Pp. 5–53.
12. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // BMC Psychiatry. – 2014. – Vol. 14 (1). – S1. – https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1
13. Dunn G.A., Loftis, J.M., Sullivan E.L. Neuroinflammation in psychiatric disorders: An introductory primer // Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. – 2020. – Vol. 196. – Art. 172981. – https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172981
14. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., Perlmutter S., Lougee L., Dow S., Zamkoff J., Dubbert B.K. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases // The American journal of psychiatry. – 1998. – Vol. 155 (2). – Pp. 264–271. – https://doi.org/10.1176/ajp.155.2.264
15. Greer J.M., Capecchi M.R. Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice // Neuron. – 2002. – Vol. 33(1). – Pp. 23–34. – https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00564-5
16. Attwells S., Setiawan E., Wilson A.A., Rusjan P.M., Mizrahi R., Miler L., Xu C., Richter M.A., Kahn A., Kish S.J., Houle S., Ravindran L., Meyer J.H. Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74 (8). – Pp. 833–840. – https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1567
17. Cosco T.D., Pillinger T., Emam H., Solmi M., Budhdeo S., Matthew Prina A., Maes M., Stein D.J., Stubbs B., Carvalho A.F. Immune aberrations in obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis // Molecular Neurobiology. – 2019. – Vol. 56 (7). – Pp. 4751–4759. – https://doi.org/10.1007/s12035-018-1409-x
18. Pearlman D.M., Vora H.S., Marquis B.G., Najjar S., Dudley L.A. Anti-basal ganglia antibodies in primary obsessive-compulsive disorder: Systematic review and meta-analysis // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 2014. – Vol. 205 (1). – Pp. 8–16. – https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.137018
19. Albayrak Y., Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists and their clinical implications in neuropsychiatric disorders // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2017. – Vol. 964. – Pp. 153–161. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1_11
20. Rafiee L., Hajhashemi V., Javanmard S.H. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. – 2016. – Vol. 19 (9). – Pp. 977–984. – PMID: 27803785
21. Hashimoto K. Overview of the potential use of fluvoxamine for COVID-19 and long COVID // Discover Mental Health. – 2023. – Vol. 3 (1). – P. 9. – https://doi.org/10.1007/s44192-023-00036-3
22. Greist J.H., Marks I.M., Baer L., Kobak K.A., Wenzel K.W., Hirsch M.J., Mantle J.M., Clary C.M. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2002. – Vol. 63 (2). – Pp. 138–145. – https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0209
23. Ponniah K., Magiati I., Hollon S.D. An update on the efficacy of psychological therapies in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults // Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders. – 2013. – Vol. 2 (2). – Pp. 207–218. – https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2013.02.005
24. Брим В., Чаллакомбе Ф., Палмер А., Салковскис П. Когнитивно-поведческая терапия обсессивно-компульсивного расстройства. – СПб.: ООО «Диалектика», 2021. – 384 с.
25. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial // JAMA Psychiatry. – 2004. – Vol. 292 (16). – Pp. 1969–1976. –https://doi.org/10.1001/jama.292.16.1969
26. Tjelle, K., Opstad, H.B., Solem, S. et al. Patient adherence as a predictor of acute and long-term outcomes in concentrated exposure treatment for difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder // BMC Psychiatry. – 2024& – Vol. 24 (1). – Art. 327. – https://doi.org/10.1186/s12888-024-05780-6
27. Zhang T., Lu L., Didonna F., Wang Z., Zhang H., Fan Q. Mindfulness-based cognitive therapy for unmedicated obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial with 6-month follow-up // Frontiers in psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – Art. 661807. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.661807
28. Богданов Я.В. Возможности искусственного интеллекта в психиатрии: анализ и перспективы // IV Корниловские чтения. Клинический полиморфизм экзогенно-органических психических расстройств. Диагностика, лечение и профилактика: сб. тез. межрегион. науч.-практ конф., посв. памяти проф. А.А. Корнилова / под ред. Н.А. Бохана. – Кемерово: ГБУЗ «Кузбасская клиническая психиатрическая больница», 2023. – 60 с.
29. Obsessive-compulsive disorder in adults: Treatment overview. – URL: https://www.uptodate.com/contents/obsessive-compulsive-disorder-in-adults-treatment-overview?search=ocd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 31, 2025).
30. Practice guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. – URL: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf (accessed August 31, 2025).
31. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: Treatment. Clinical Guideline. – URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg31 (accessed August 31, 2025).
32. Reis A., Westhoff M., Quintarelli H., Hofmann S.G. Mindfulness as a therapeutic option for obsessive-compulsive disorder // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2024. – Vol. 24 (8). – Pp. 735–741. – https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2365945

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 72–76.
DOI: 10.48612/psyph/vptk-5au9-dk1u

Кветиапин при инсомнии: клиническая дилемма применения вне зарегистрированных показаний

В.Ю. Скрябин, С.И. Соколова, В.П. Петровский, П.С. Макарцева, А.В. Масякин

ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Кветиапин, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний для лечения инсомнии, широко используется в малых дозах в клинической практике как снотворное средство. Его популярность обусловлена выраженным седативным эффектом и восприятием как относительно безопасного препарата. Однако критический анализ данных показывает, что эффективность кветиапина при бессоннице ограничена и преимущественно наблюдается у пациентов с коморбидной тревожно-депрессивной симптоматикой. У лиц без психиатрической патологии препарат демонстрирует слабую и непостоянную эффективность. Профиль безопасности вызывает серьезные опасения: даже при низких дозах кветиапин ассоциирован с дневной седацией, метаболическими нарушениями, ухудшением дыхания во сне и рисками для пожилых пациентов. Применение кветиапина в терапии инсомнии сопровождается значительной вариативностью клинических подходов и не подкрепляется рекомендациями ведущих экспертных сообществ. В условиях отсутствия убедительной доказательной базы и при наличии альтернативных средств с лучшим профилем безопасности off-label назначение кветиапина при бессоннице требует строгого обоснования, индивидуальной оценки риска и пересмотра его роли в рамках рациональной фармакотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кветиапин, инсомния, off-label применение, эффективность, безопасность, нежелательные лекарственные реакции

КОНТАКТЫ: Скрябин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Соколова Светлана Игоревна, sokolova.sveta5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686
Петровский Владислав Павлович, vludia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2182-416X
Макарцева Полина Сергеевна, addiction-psychiatry@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2182-416X
Масякин Антон Валерьевич, MasyakinAV@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-9614-7343

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Скрябин В.Ю., Соколова С.И., Петровский В.П., Макарцева П.С., Масякин А.В. Кветиапин при инсомнии: клиническая дилемма применения вне зарегистрированных показаний // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 72–76. — DOI: 10.48612/psyph/vptk-5au9-dk1u

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Quetiapine for Insomnia: A Clinical Dilemma of Off-Label Use

V.Yu. Skryabin, S.I. Sokolova, V.P. Petrovskiy, P.S. Makartseva, A.V. Masyakin

Moscow Research and Practical Center on Addictions, Moscow, Russia

SUMMARY

Quetiapine, despite the lack of registered indications for the treatment of insomnia, is widely used in small doses in clinical practice as a sleep aid. Its popularity is due to its pronounced sedative effect and perception as a relatively safe drug. However, a critical analysis of the data shows that the effectiveness of quetiapine for insomnia is limited and is mainly observed in patients with comorbid anxiety and depressive symptoms. In individuals without psychiatric pathology, the drug demonstrates weak and inconsistent effectiveness. The safety profile raises serious concerns: even at low doses, quetiapine is associated with daytime sedation, metabolic disorders, worsening of breathing during sleep, and risks for elderly patients. The use of quetiapine in the treatment of insomnia is accompanied by significant variability in clinical approaches and is not supported by recommendations from leading expert communities. In the absence of a convincing evidence base and in the presence of alternative agents with a better safety profile, off-label prescribing of quetiapine for insomnia requires rigorous justification, individual risk assessment, and a review of its role within rational pharmacotherapy.

KEYWORDS: quetiapine, insomnia, off-label use, efficacy, safety, adverse drug reactions

CONTACTS: Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Sokolova Svetlana Igorevna, sokolova.sveta5@mail.ru, ORCID: 0009-0005-7352-4686
Petrovsky Vladislav Pavlovich, vludia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2182-416X
Makartseva Polina Sergeevna, addiction-psychiatry@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2182-416X
Masyakin Anton Valerievich, MasyakinAV@zdrav.mos.ru, ORCID: 0000-0002-9614-7343

CITATION: Skryabin V.Yu., Sokolova S.I., Petrovskiy V.P., Makartseva P.S., Masyakin A.V. Quetiapine for Insomnia: A Clinical Dilemma of Off-Label Use // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 72–76. — DOI: 10.48612/psyph/vptk-5au9-dk1u [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Кветиапин — атипичный антипсихотик второго поколения с дозозависимыми эффектами, применяющийся для лечения шизофрении и биполярного аффективного расстройства [1]. На протяжении последних двух десятилетий он широко используется вне зарегистрированных показаний (off-label). Особенно распространено назначение низких доз кветиапина для терапии инсомнии. Фармакоэпидемиологические данные свидетельствуют, что эта практика характерна как для амбулаторного, так и для стационарного звена, включая отделения общетерапевтического, психиатрического профиля и паллиативной помощи [2–4]. Популярность кветиапина как снотворного средства связана с его выраженным седативным эффектом, который развивается уже при минимальных дозах (ниже антипсихотического порога) в результате блокады гистаминовых H1-рецепторов и α1-адренорецепторов [5, 6].

Преобладающее в клинической среде мнение о сравнительно благоприятном профиле переносимости низких доз кветиапина подкрепляется субъективными наблюдениями врачей и сообщениями пациентов об улучшении засыпания и качества сна. Однако детальный анализ показывает, что профиль безопасности препарата менее благоприятен: даже при дозах 25–100 мг/сут нередко возникают дневная сонливость, головокружение, ортостатическая гипотензия, увеличение массы тела, повышение уровня глюкозы и липидов, а также дозозависимые неврологические явления при длительном приеме, преимущественно в виде выраженной дневной седации и астении; сообщения об экстрапирамидных симптомах на фоне применения низких доз единичны и не отражают типичный профиль переносимости кветиапина [7–9]. Кроме того, накоплены данные о возможном злоупотреблении кветиапином в уязвимых группах, особенно среди лиц с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, хотя степень этого риска остается предметом дискуссий [4, 10].

В связи с широким, но недостаточно обоснованным применением кветиапина при инсомнии, сопровождающимся рисками метаболических нарушений, дневной седации и других нежелательных лекарственных реакций (НЛР), требуется критический анализ соотношения «риск–польза» такого off-label назначения.

Эмпирические данные об эффективности при инсомнии

Назначение кветиапина при инсомнии широко распространено как среди пациентов с психическими расстройствами, так и среди лиц без них. В ряде клинических исследований и наблюдательных программ оценивали влияние низких доз препарата (25–300 мг/сут) на различные параметры сна: латентность засыпания, общую продолжительность сна и его субъективное качество. Наиболее обобщенные данные представлены в систематическом обзоре C.Y. Lin и соавт. (2023), включавшем 21 исследование с участием более 1500 человек [9]. Авторы показали, что кветиапин ассоциирован со статистически значимым улучшением как субъективных, так и объективных показателей сна по сравнению с уровнем приема плацебо или исходным уровнем. Наибольший эффект отмечен у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами, что может быть связано с анксиолитическим действием препарата и снижением ночной симпатической активации.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) J. Karsten и соавт. (2017) сравнивали эффективность применения низких доз кветиапина (50 мг) с применением 7,5 мг миртазапина у взрослых пациентов с транзиторной инсомнией [6]. Оба препарата улучшали субъективные параметры сна относительно плацебо, но их применение сопровождалось дневной сонливостью и снижением концентрации внимания, что ограничивает применимость кветиапина в качестве препарата первой линии.

Схожие данные получены S. Cohrs и соавт. (2004): у здоровых добровольцев прием кветиапина в дозе 25 мг приводил к увеличению времени сна, сокращению латентности засыпания и повышению доли медленноволнового сна по данным полисомнографии [11]. Однако эффект от применения кветиапина уступал эффекту приема классических гипнотиков и сопровождался повышенной дневной утомляемостью. Данные о влиянии кветиапина на архитектуру сна противоречивы. Согласно обзору C. Fauska и соавт. (2024), препарат может увеличивать продолжительность медленноволнового сна, но при этом способен нарушать дыхание во сне и усиливать эпизоды гиповентиляции, особенно у пациентов с ожирением или обструктивным апноэ [8].

Важное уточнение эффективности при коморбидной патологии представлено в недавнем исследовании C. Moderie и соавт. (2023), где оценивалось влияние кветиапина на сон у пациентов с резистентной депрессией с коморбидным расстройством личности (РЛ+) и без него (РЛ–) [12]. Авторы продемонстрировали, что хотя обе группы показали значительное улучшение сна в целом, пациенты с РЛ+ достигли значительно большего улучшения именно в поддержании сна по сравнению с группой РЛ– (p = 0,006). У пациентов с РЛ+ улучшение сна не коррелировало с улучшением депрессивных симптомов, что предполагает иной механизм действия кветиапина в этой подгруппе: возможно, связанный с модуляцией эмоциональной дисрегуляции. В группе РЛ– такая корреляция наблюдалась.

Некоторые авторы отмечают эффективность применения кветиапина при инсомнии, связанной с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР). В ретроспективной работе S. Yost и J. White (2010) показано, что добавление низких доз кветиапина к терапии пациентов с ПТСР приводило к уменьшению частоты ночных пробуждений и улучшению оценки сна по шкале PSQI [7]. Однако дизайн исследования не позволял исключить влияние сопутствующих факторов. Несмотря на то что доля пациентов, у которых регистрировались НЛР (сухость во рту, гипотензия, набор веса), не превышала 10 %, данный

факт требует учета при длительном применении даже низких доз кветиапина.

В то же время в ряде исследований показана слабая или недостоверная эффективность кветиапина при инсомнии у пациентов без психических расстройств. В обзоре S.L. Anderson и J.P. Vande Griend (2014) подчеркивается недостаток качественных доказательств в этой области: лишь в двух краткосрочных исследованиях было выявлено незначительное улучшение сна [3]. Аналогичные выводы представлены в работе J.N. Wine и соавт. (2009), посвященной анализу off-label применения кветиапина в общей медицинской практике [2]. Авторы указывают, что популярность препарата обусловлена скорее его доступностью и привычностью для врачей, чем доказанной эффективностью.

Наконец, в исследовании B. White и соавт. (2023) среди пациентов терапевтических и паллиативных отделений было показано, что кветиапин часто назначается при бессоннице без адекватной оценки его профиля безопасности [10]. Врачи прибегают к нему как к средству «широкого спектра действия» при ограниченном доступе к Z-препаратам или при наличии тревоги, хотя это редко сопровождается улучшением объективных параметров сна и может увеличивать лекарственную нагрузку на пациента.

Таким образом, клинические данные свидетельствуют о способности кветиапина умеренно улучшать сон у отдельных групп пациентов, особенно при сопутствующей депрессии, тревоге или ПТСР. Однако этот эффект не универсален, не всегда статистически значим и сопровождается нежелательными реакциями даже при использовании низких доз. Методологические ограничения имеющихся исследований (малый размер выборок, короткая продолжительность, отсутствие контроля) существенно снижают доказательную базу для off-label применения кветиапина при инсомнии.

Профиль безопасности и нежелательные реакции при применении в низких дозах

Несмотря на сложившееся в клинической среде представление о благоприятной переносимости низких доз кветиапина, накопленные данные демонстрируют значительный риск развития НЛР даже при дозах, существенно ниже антипсихотических. Наиболее частые НЛР включают дневную сонливость, головокружение, сухость во рту, ортостатическую гипотензию и увеличение массы тела. Согласно метаанализу C.Y. Lin и соавт. (2023), частота любых НЛР при применении кветиапина в дозах до 300 мг/сут вдвое превышала таковую в группе плацебо, причем основной вклад вносили чрезмерная седация и метаболические нарушения [9].

В ряде работ акцентируется внимание на риске неблагоприятных метаболических изменений. Даже при дозах менее 100 мг/сут зафиксированы случаи клинически значимого увеличения индекса массы тела, повышения уровня глюкозы и липидов, а также развития метаболического синдрома, особенно при длительном приеме. H.V. Coe и I.S. Hong (2012) в своем аналитическом обзоре приводят данные проспективных и ретроспективных исследований, где низкодозовая терапия кветиапином ассоциировалась с приростом массы тела до 5 кг за 8 недель, что сопоставимо с эффектами, наблюдаемыми при использовании препарата в терапевтических дозах у пациентов психиатрического профиля [5, 13]. Кроме того, описаны случаи лекарственно-индуцированной гепатотоксичности и экстрапирамидных симптомов.

Дополнительные риски связаны с влиянием на дыхание во сне. По данным C. Fauska и соавт. (2024), у пациентов с ожирением или ранее диагностированным обструктивным апноэ сна кветиапин может ухудшать дыхательную функцию [8]. Снотворный эффект сопровождается расслаблением верхних дыхательных путей, что способствует гиповентиляции, снижению сатурации кислорода и учащению эпизодов апноэ, особенно в фазу быстрого сна. Эти данные особенно важны для пожилых пациентов и лиц с коморбидной соматической патологией, у которых фармакодинамические эффекты проявляются интенсивнее.

Наряду с соматическими осложнениями обсуждается возможность немедицинского использования кветиапина, особенно среди лиц с нарушениями регуляции импульсивности и злоупотреблением ПАВ. B. White и соавт. (2023) описывают случаи запросов препарата пациентами стационаров для облегчения засыпания или снижения тревоги, что сопровождалось признаками нарастающей толерантности и нарушения комплаенса к другим видам терапии [10]. Аналогичные сообщения приведены в обзоре V. Modesto-Lowe и соавт. (2021): в тюрьмах, реабилитационных центрах и психиатрических стационарах кветиапин иногда рассматривается как легкодоступный («разрешенный») седативный препарат [4]. Хотя фармакологически кветиапин не вызывает эйфории или дофаминергической активации, его анксиолитическое и седативное действие может способствовать немедицинскому применению.

Безопасность применения кветиапина при инсомнии особенно проблематична в популяции пациентов пожилого возраста. Исследование J.N. Wine и соавт. (2009) указывает на его частое назначение пациентам старше 65 лет с когнитивными нарушениями, ночной тревожностью и бессонницей, несмотря на высокую чувствительность этой группы к ортостатическим и когнитивным эффектам [2]. Эти опасения подтверждаются крупным ретроспективным когортным исследованием R.L. Hui и соавт. (2025): при сравнении пожилых пациентов, начинавших терапию кветиапином, тразодоном или миртазапином по поводу инсомнии, низкие дозы кветиапина ассоциировались с более высоким риском смерти и падений с травмами по сравнению с приемом тразодона, а также с более высоким риском деменции по сравнению с терапией как тразодоном, так и миртазапином (все различия статистически значимы) [14]. Эти данные подчеркивают особые риски применения кветиапина у пожилых пациентов с инсомнией.

Наконец, в обзоре S.L. Anderson и J.P. Vande Griend (2014) акцентируется внимание на отсутствии

долгосрочных исследований безопасности кветиапина при инсомнии [3]. Подчеркивается, что большинство данных ограничены сроками наблюдения 1–8 недель, тогда как в реальной практике пациенты нередко принимают препарат месяцами и годами. Долгосрочные метаболические, когнитивные и кардиоваскулярные последствия остаются неизвестными, что затрудняет оценку соотношения «риск–польза» в длительной перспективе.

Таким образом, применение кветиапина в качестве снотворного средства сопровождается целым спектром НЛР, некоторые из которых могут быть клинически значимыми даже при низких дозах. Учитывая наличие альтернативных препаратов с лучшей изученностью и более предсказуемым профилем безопасности, назначение кветиапина при инсомнии требует осторожности, индивидуальной оценки рисков и тщательного мониторинга.

Дискуссионные аспекты применения кветиапина при инсомнии

Доказательная база, лежащая в основе off-label назначений кветиапина при инсомнии, вызывает обоснованные сомнения в своей убедительности. Основной массив публикаций составляют небольшие пилотные исследования, открытые или ретроспективные наблюдения, часто без групп активного контроля и валидизированных шкал оценки сна. Данные о долгосрочной эффективности и безопасности практически отсутствуют. Как отмечается в обзоре S.L. Anderson и J.P. Vande Griend (2014), большинство исследований включают менее 50 участников при сроках наблюдения не более 4–6 недель, что не позволяет экстраполировать результаты на реальную клиническую практику, в которой пациенты принимают препарат на протяжении месяцев или лет [3].

Аргументы в пользу использования кветиапина при инсомнии включают его высокую седативную эффективность, быстрое наступление эффекта, относительную устойчивость действия и пригодность при коморбидной тревоге или депрессии. Особенно часто кветиапин рассматривают как терапевтический вариант при бессоннице у пациентов с непереносимостью бензодиазепинов или Z-препаратов, а также при наличии у пациента суицидального риска из-за относительно меньшей опасности в передозировке. Однако даже в этих случаях применение кветиапина требует особой осторожности из-за его профиля безопасности (метаболические и кардиоваскулярные риски, дневная седация, риск падений и деменции у пожилых), особенно у соматически отягощенных пациентов [2, 10].

Растущую обеспокоенность вызывает тенденция к необоснованному назначению кветиапина — зачастую по инерции или из-за нехватки времени у врача на обсуждение немедикаментозных методов терапии. В некоторых стационарах препарат используется как «универсальное» средство при различных поведенческих симптомах, что, по мнению ряда авторов [4, 5], способствует неадекватной полипрагмазии, повышает риск лекарственных взаимодействий и смещает фокус на симптоматическую, а не на патогенетическую терапию.

По данным ретроспективного исследования первичного звена здравоохранения Нидерландов, за последние годы назначения кветиапина существенно участились, главным образом в низких дозах (< 100 мг/сут) и вне зарегистрированных показаний; среди пациентов, начавших терапию в 2020–2022 гг., off-label назначения составили около 77 %, причем почти в половине случаев целью было купирование нарушений сна [15]. Наблюдаемая динамика согласуется с клинической практикой использования кветиапина как гипнотического средства при дефиците доступа к немедикаментозным вмешательствам и на фоне ограничений по препаратам первой линии.

Дополнительную проблему создает отсутствие четких официальных рекомендаций и разрозненность клинических позиций в отношении применения кветиапина при инсомнии. Международные руководства (включая рекомендации Американской академии медицины сна) не поддерживают рутинное использование антипсихотиков при бессоннице у лиц без психоза. Тем не менее в клинической практике врачи продолжают назначать кветиапин, что создает разрыв между доказательной медициной и эмпирическим опытом. Это требует изучения факторов, влияющих на решения врачей, и разработки четких алгоритмов, учитывающих риски, предпочтения пациента и клинический контекст.

Критическая позиция по отношению к применению кветиапина при инсомнии отражена в статье K.A.B. Debernard и соавт. (2023). Авторы этой статьи подчеркивают отсутствие достаточного клинического обоснования и наличие значительных рисков, подробно рассмотренных в предыдущих разделах. Они также указывают, что международные руководства (включая EMA, UpToDate и BMJ Best Practice) не рекомендуют использование кветиапина при бессоннице, подчеркивая его off-label статус и возлагаемую на врача ответственность [16].

Таким образом, off-label применение кветиапина при бессоннице остается предметом активной дискуссии. С одной стороны, препарат действительно обладает снотворным эффектом, который в отдельных клинических сценариях может быть востребован, с другой — доказательная база его эффективности ограничена, а профиль безопасности не столь благоприятен, как принято считать. Современная стратегия рациональной психофармакотерапии требует пересмотра роли кветиапина в лечении инсомнии, усиления позиций доказательной медицины и разработки альтернативных подходов, включая немедикаментозные вмешательства и средства с лучшим профилем риска.

Заключение

Кветиапин демонстрирует ограниченную эффективность при инсомнии, в основном у пациентов с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Однако недостаточность рандомизированных контролируемых исследований, ограниченность сроков наблюдения и высокая частота нежелательных

реакций даже при использовании в низких дозах существенно снижают убедительность доказательной базы и ограничивают обоснованность рутинного применения кветиапина при бессоннице. Особую озабоченность вызывает растущее и часто неконтролируемое назначение препарата вне показаний без должной оценки индивидуального риска и альтернатив. В контексте принципов рациональной фармакотерапии и персонализированного подхода целесообразно пересмотреть практику использования кветиапина при инсомнии, ограничив его случаями выраженной коморбидной психиатрической симптоматики, отсутствия эффекта от стандартных вмешательств или невозможности их применения. Требуются дальнейшие исследования для оценки долгосрочных эффектов низкодозового кветиапина при инсомнии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов В.И. Кветиапин и его место в лечении различных заболеваний среди атипичных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. – 2009. – № 2. – С. 24–30.
2. Wine J.N., Sanda C., Caballero J. Effects of quetiapine on sleep in nonpsychiatric and psychiatric conditions // Ann Pharmacother. – 2009. – Vol. 43, no. 4. – Pp. 707–13. – https://doi.org/10.1345/aph.1L320
3. Anderson S.L., Vande Griend J.P. Quetiapine for insomnia: A review of the literature // Am J Health Syst Pharm. – 2014. – Vol. 71, no. 5. – Pp. 394–402. – https://doi.org/10.2146/ajhp130221
4. Modesto-Lowe V., Harabasz A.K., Walker S.A. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks // Cleve Clin J Med. – 2021. – Vol. 88, no. 5. – Pp. 286–294. – https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20031
5. Coe H.V., Hong I.S. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia // Ann Pharmacother. – 2012. – Vol. 46, no. 5. – Pp. 718–22. – https://doi.org/10.1345/aph.1Q697
6. Karsten J., Hagenauw L.A., Kamphuis J., Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial // J Psychopharmacol. – 2017. – Vol. 31, no. 3. – Pp. 327–337. – https://doi.org/10.1177/0269881116681399
7. Yost S., White J. Quetiapine for sleep // J Pain Palliat Care Pharmacother. – 2010. – Vol. 24, no. 1. – Pp. 53–5. – https://doi.org/10.3109/15360280903583149
8. Fauska C., Bastiampillai T., Adams R.J. et al. Effects of the antipsychotic quetiapine on sleep and breathing: A review of clinical findings and potential mechanisms // J Sleep Res. – 2024. – Vol. 33, no. 3. – e14051. – https://doi.org/10.1111/jsr.14051
9. Lin C.Y., Chiang C.H., Tseng M.M. et al. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // Eur Neuropsychopharmacol. – 2023. – Vol. 67. – Pp. 22–36. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.11.008
10. White B., Snyder H.S., Patel M.V.B. Evaluation of medications used for hospitalized patients with sleep disturbances: a frequency analysis and literature review // J Pharm Pract. – 2023. – Vol. 36, no. 1. – Pp. 126–138. – https://doi.org/10.1177/08971900211017857
11. Cohrs S., Rodenbeck A., Guan Z. et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects // Psychopharmacology (Berl). – 2004. – Vol. 174, no. 3. – Pp. 421–9. – https://doi.org/10.1007/s00213-003-1759-5
12. Moderie C., King J.D., Nuñez N. et al. Sleep quality after quetiapine augmentation in patients with treatment-resistant depression and personality disorders // J Clin Psychopharmacol. – 2023. – Vol. 43, no. 6. – Pp. 498–506. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001768
13. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
14. Hui R.L., Lee A.L., Lee E.A. et al. Safety of low-dose quetiapine for insomnia in older adults // Drugs Aging. – 2025. – Vol. 42, no. 2. – Pp. 127–133. – https://doi.org/10.1007/s40266-024-01170-5
15. Cinar B.G., Ligthart S.A., de Wit H.A. et al. Patterns and indications for quetiapine prescribing in Dutch primary care: a retrospective database study // BJGP Open. – 2025. – Jul 29. – BJGPO.2024.0219. – https://doi.org/10.3399/BJGPO.2024.0219
16. Debernard K.A.B., Frost J., Roland P.D.H. Quetiapine is not a sleeping pill // Tidsskr Nor Laegeforen. – 2019. – Vol. 139, no. 13. – https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0205

REFERENCES

1. Maksimov V.I. Kvetiapin i ego mesto v lechenii razlichnyh zabolevanij sredi atipichnyh antipsihotikov // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2009. – № 2. – S. 24–30.
2. Wine J.N., Sanda C., Caballero J. Effects of quetiapine on sleep in nonpsychiatric and psychiatric conditions // Ann Pharmacother. – 2009. – Vol. 43, no. 4. – Pp. 707–13. – https://doi.org/10.1345/aph.1L320
3. Anderson S.L., Vande Griend J.P. Quetiapine for insomnia: A review of the literature // Am J Health Syst Pharm. – 2014. – Vol. 71, no. 5. – Pp. 394–402. – https://doi.org/10.2146/ajhp130221
4. Modesto-Lowe V., Harabasz A.K., Walker S.A. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks // Cleve Clin J Med. – 2021. – Vol. 88, no. 5. – Pp. 286–294. – https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20031
5. Coe H.V., Hong I.S. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia // Ann Pharmacother. – 2012. – Vol. 46, no. 5. – Pp. 718–22. – https://doi.org/10.1345/aph.1Q697
6. Karsten J., Hagenauw L.A., Kamphuis J., Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial // J Psychopharmacol. – 2017. – Vol. 31, no. 3. – Pp. 327–337. – https://doi.org/10.1177/0269881116681399
7. Yost S., White J. Quetiapine for sleep // J Pain Palliat Care Pharmacother. – 2010. – Vol. 24, no. 1. – Pp. 53–5. – https://doi.org/10.3109/15360280903583149
8. Fauska C., Bastiampillai T., Adams R.J. et al. Effects of the antipsychotic quetiapine on sleep and breathing: A review of clinical findings and potential mechanisms // J Sleep Res. – 2024. – Vol. 33, no. 3. – e14051. – https://doi.org/10.1111/jsr.14051
9. Lin C.Y., Chiang C.H., Tseng M.M. et al. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // Eur Neuropsychopharmacol. – 2023. – Vol. 67. – Pp. 22–36. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.11.008
10. White B., Snyder H.S., Patel M.V.B. Evaluation of medications used for hospitalized patients with sleep disturbances: a frequency analysis and literature review // J Pharm Pract. – 2023. – Vol. 36, no. 1. – Pp. 126–138. – https://doi.org/10.1177/08971900211017857
11. Cohrs S., Rodenbeck A., Guan Z. et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects // Psychopharmacology (Berl). – 2004. – Vol. 174, no. 3. – Pp. 421–9. – https://doi.org/10.1007/s00213-003-1759-5
12. Moderie C., King J.D., Nuñez N. et al. Sleep quality after quetiapine augmentation in patients with treatment-resistant depression and personality disorders // J Clin Psychopharmacol. – 2023. – Vol. 43, no. 6. – Pp. 498–506. – https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001768
13. Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie pobochnye jeffekty sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
14. Hui R.L., Lee A.L., Lee E.A. et al. Safety of low-dose quetiapine for insomnia in older adults // Drugs Aging. – 2025. – Vol. 42, no. 2. – Pp. 127–133. – https://doi.org/10.1007/s40266-024-01170-5
15. Cinar B.G., Ligthart S.A., de Wit H.A. et al. Patterns and indications for quetiapine prescribing in Dutch primary care: a retrospective database study // BJGP Open. – 2025. – Jul 29. – BJGPO.2024.0219. – https://doi.org/10.3399/BJGPO.2024.0219
16. Debernard K.A.B., Frost J., Roland P.D.H. Quetiapine is not a sleeping pill // Tidsskr Nor Laegeforen. – 2019. – Vol. 139, no. 13. – https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0205

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 77–84.
DOI: 10.48612/psyph/d2hm-r76x-5e4k

Биполярная и рекуррентная депрессии: почему сходное лечится по-разному?

В.Д. Менделевич[1], Г.М. Усов[2]

[1] *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия*

[2] *ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия*

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается вопрос о том, является ли депрессия в рамках рекуррентного расстройства идентичной биполярной депрессии, постпсихотической (постшизофренической) депрессии, депрессиям, возникающим вследствие приема нейролептиков или в результате воздействия экзогенно-органических факторов. С клинической и нейробиологической позиций проанализированы их сходства и различия. Исследован парадокс, заключающийся в том, что антидепрессанты считаются потенциально опасными и не рекомендованы к широкому применению при лечении биполярной депрессии, в то время как они являются препаратами первой линии при терапии рекуррентной депрессии. Однако предписываемые для терапии биполярной депрессии стабилизаторы настроения и антипсихотики не обладают формальным антидепрессивным эффектом и не указываются в числе приоритетных для купирования рекуррентной депрессии. Поставлены четыре принципиальных методических вопроса: 1) связан ли тот факт, что при биполярной депрессии антидепрессанты причисляются к кругу опасных только с тем, что они способны вызвать инверсию аффекта, или же имеются иные основания? 2) можно ли утверждать, что стабилизаторы настроения и антипсихотики обладают дифференцированным или универсальным антидепрессивным эффектом? 3) действуют ли перечисленные лекарственные средства на одни и те же нейрохимические механизмы депрессии? 4) является ли биполярная депрессия собственно депрессией?

Авторы приходят к выводу о том, что биполярная и рекуррентная депрессии не идентичны как клинически, так и нейрохимически, и следует согласиться с гипотезами о том, что основополагающим для биполярного расстройства служит не смена фаз (эпизодов) депрессии и мании/гипомании, а наличие смешанных состояний, включающих сочетание аффективных расстройств различных, подчас противоположных модальностей. Сделан вывод о том, что дальнейшие исследования позволят ответить на вопрос о сходстве и различии депрессивных расстройств более аргументированно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аффективные расстройства, биполярная депрессия, рекуррентная депрессия, антидепрессанты

КОНТАКТЫ: Владимир Давыдович Менделевич, mendelevich_vl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8476-6083
Григорий Михайлович Усов, usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Менделевич В.Д., Усов Г.М. Биполярная и рекуррентная депрессии: почему сходное лечится по-разному? // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 77–84. — DOI: 10.48612/psyph/d2hm-r76x-5e4k

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bipolar and Recurrent Depression: Why Are the Same Treated Differently?

V.D. Mendelevich[1], G.M. Usov[2]

[1] *Kazan Medical Univercity of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia*

[2] *Omsk State Medical Univercity of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia*

SUMMARY

The article discusses the question of whether depression within the framework of recurrent disorder is identical to bipolar depression, postpsychotic (postschizophrenic) depression, depression due to taking antipsychotics or as a result of exposure to exogenous-organic factors. Their similarities and differences are analyzed from clinical and neurobiological positions. The paradox that antidepressants are considered potentially dangerous and are not recommended for widespread use in the treatment of bipolar depression, while they are first-line drugs in the treatment of recurrent depression, is explored. On the other hand, mood stabilizers and antipsychotics prescribed for the treatment of bipolar depression do not have a formal antidepressant effect and are not listed among the priorities for the treatment of recurrent depression. Four fundamental methodological questions are posed: 1) Is the fact that antidepressants are considered dangerous in bipolar depression related only to the fact that they are capable of causing affect inversion, or are there other grounds? 2) Can it be argued that mood stabilizers and antipsychotics have a differentiated or universal antidepressant effect? 3) Do the listed medications act on the same neurochemical mechanisms of depression? 4) Is bipolar depression actually a depression?

The authors conclude that bipolar and recurrent depression are not identical, both clinically and neurochemically, and one should agree with the hypothesis that the fundamental feature of bipolar disorder is not the change of phases (episodes) of depression and mania/hypomania, but the presence of mixed states, including a combination of affective disorders of various, sometimes opposite modalities. It is concluded that further research will allow us to answer the question of similarities and differences between depressive disorders more convincingly.

KEYWORDS: affective disorders, bipolar depression, recurrent depression, antidepressants

CONTACTS: Vladimir Davydovich Mendelevich, mendelevich_vl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8476-6083
Grigory Mikhailovich Usov, usovgm@list.ru, ORCID: 0000-0002-7619-1179

CITATION: Mendelevich V.D., Usov G.M. Bipolar and recurrent depression: why are the same treated differently? // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 77–84. — DOI: 10.48612/psyph/d2hm-r76x-5e4k [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Современные классификации психических и поведенческих расстройств отвергли нозологический принцип и выбрали в качестве основополагающего феноменологический (дименсиональный, синдромологический) подход. Причиной смены диагностической парадигмы послужил факт недостаточной изученности этиопатогенеза психических расстройств. В силу этого возникли новые вопросы, связанные с пониманием единства и различий психогенеза сходных клинических феноменов, относимых к разным нозологиям. До настоящего времени остается неясным, являются ли, к примеру, тревожные, депрессивные или обсессивно-компульсивные симптомокомплексы в рамках самостоятельных психических расстройств идентичными или имеются основания часть из них обозначить термином «истинные», а другую часть назвать «-подобными» или «-формными». Не изучен вопрос о том, имеется ли сущностное сходство между обсессивно-компульсивным расстройством и обсессивно-компульсивными симптомами, например, при шизофрении. То же касается тревожного, диссоциативного, ипохондрического расстройств. Одним из наиболее обсуждаемых остается вопрос о том, является ли депрессия в рамках рекуррентного расстройства (рекуррентная депрессия — РД) идентичной биполярной депрессии (БД), постпсихотической (постшизофренической) депрессии, депрессии, возникающей вследствие приема нейролептиков или в результате воздействия экзогенно-органических факторов.

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии БД и РД
Table 1. *Differential Diagnostic Criteria for bipolar depression (BD) and recurrent depression (RD)*

Параметр	Большое депрессивное расстройство	Биполярная депрессия
Эпизоды	Только депрессивные	Депрессивные и маниакальные/гипоманиакальные
Течение	Эпизоды депрессии и ремиссии	Хроническое циклическое течение, колебания настроения, депрессивные эпизоды часто более тяжелые и неожиданные
Риск мании	Нет	Есть
Терапия	СИОЗС, СИОЗСН + психотерапия	Стабилизаторы настроения: антипсихотики или ламотриджин, антидепрессанты осторожно в связи с риском инверсии аффекта
Этиология	Связаны с дисфункцией серотонина/норадреналина, со стрессом и генетикой	Строгая связь с генетическим компонентом и дизрегуляцией дофамина/глутамата

Примечание. СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Решение обозначенной диагностической дилеммы имеет важное практические значение — выбор адекватной, эффективной и обоснованной психофармакотерапии. Принципиально различные подходы и рекомендации к терапии рекуррентной и биполярной депрессий ставят вопрос о том, эффективны ли антидепрессанты в терапии БД без учета риска инверсии аффекта или же ограничения их применения при биполярном расстройстве обусловлены кардинальной разницей в нейрохимии.

Сходства и различия диагностики рекуррентной и биполярной депрессий

Ошибочная диагностика РД вместо БД считается достаточно распространенным явлением, хотя исследования подтверждают и то, что ошибочно может выставляться диагноз БД вместо РД [1–4]. Психиатры обнаруживают специфические клинические особенности БД, которые должны способствовать избеганию диагностических ошибок. К ним, например, относят суточные колебания настроения с ухудшением в ранние утренние часы и избыточно быструю позитивную реакцию на применение антидепрессантов [3–6]. Однако перечисленные особенности не входят в число диагностически значимых критериев по в Международной классификации психических и поведенческих расстройств (МКБ-10) или Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM). С формальной точки зрения диагностика РД и БД остается идентичной, что нашло отражение в критериях, изложенных в МКБ-10. В частности, в них однозначно указывается, что диагноз БД необходимо строить на основании полного сходства с критериями диагностики РД, т. е. фактически они приравнены друг к другу (F31 = F32) [7].

В настоящее время дифференцировать БД и РД предлагается на основании следующих параметров (табл. 1).

Обратим внимание на то, что основополагающим клиническим различием признается лишь один параметр — облигатность чередования депрессивных и маниакальных/гипоманиакальных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве (БАР) и отсутствие подобной закономерности при РД.

Возможные нейрохимические различия депрессий

Наиболее важным с позиции современных знаний о нейрохимии депрессии представляется гипотеза о том, что РД связана с дисфункцией серотонина/норадреналина, а БД — с дизрегуляцией дофамина/глутамата, хотя данная научная позиция подвергается критике [8]. Нашумевшей работой оказалась статья британских ученых, поставивших под сомнение обоснованность серотониновой концепции депрессии [9]. На основании зонтичного система-

тического обзора авторы пришли к выводу об отсутствии связи между метаболитом серотонина, 5-HIAA и депрессией. Они утверждали, что уровень серотонина в плазме не имеет связи с депрессией и что истощение запасов триптофана (прекурсора серотонина) не влияло на здоровых добровольцев, и констатировали, что большинство исследований не демонстрируют устойчивой связи между серотонином и депрессией и не поддерживает гипотезу, согласно которой причиной депрессии является низкий уровень серотонина [10].

После публикации зонтичного систематического обзора в научной прессе развернулась острая дискуссия. В частности, в статье с громким названием «Семь серьезных проблем с претензиями британской группы исследователей» [11] были сделаны следующие контрвыводы:

1. Никогда не существовало причинно-следственной «теории химического дисбаланса» или «серотониновой теории» депрессии, поддерживаемой академическими психиатрами и психофармакологами.

2. Психиатры на протяжении десятилетий знали, что этиология депрессии и других расстройств настроения чрезвычайно сложна и не может быть объяснена исключительно одним нейромедиатором.

3. Для критикуемого обзора авторы отобрали крайне малую часть большого массива гипотез, связывающих серотонин с психическими расстройствами и их лечением.

4. Сделанные выводы не новы, поскольку по крайней мере четыре предыдущих обзора серотониновой гипотезы продемонстрировали неубедительность или противоречивость доказательств.

5. В мозге десятки нейротрансмиттеров, и гипотезы об этиологии депрессии ушли далеко от серотонина — на самом деле, далеко от биогенных аминов в целом — к другим потенциальным биологическим причинам и факторам риска. В некоторых случаях были разработаны многоуровневые модели, объединяющие несколько гипотез.

6. Механизм действия многих эффективных лекарств, используемых в общей медицине, неврологии и онкологии, неизвестен или сложен, но это не повод предъявлять обвинения ни данным препаратам, ни тем, кто их назначает.

7. Точный механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) несущественен, если речь идет об их безопасности и эффективности при лечении тяжелых депрессивных расстройств. Ведутся серьезные дебаты об эффективности длительного применения антидепрессантов, но обзор не содержит никакой новой информации по этому вопросу**.**

Критики британского зонтичного систематического обзора обошли стороной крайне важный, с нашей точки зрения, методический и сущностный вопрос о том, по какой причине из анализа изначально была исключена «специфическая биполярная депрессия» и почему серотониновая гипотеза депрессии рассматривалась лишь на модели большого депрессивного расстройства. Можно предположить, что британские ученые посчитали, что БД и РД являются разными сущностями, в этиопатогенезе которых серотонин играет различную роль, т. е. при БД могли оказаться значимы иные нейротрансмиттеры.

В связи с этим важным представляется анализ нейробиологии аффективных расстройств. Первые исследования этого вопроса опирались на открытый незадолго до этого механизм действия антидепрессантов. Наглядным примером такого подхода является классическая моноаминовая теория депрессии [12]. Фармакодинамика первых (и многих последующих) представителей данного класса препаратов связана с их способностью повышать концентрацию моноаминов (серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина) в синаптической щели за счет блокады их обратного захвата либо блокады расщепляющего их энзима — моноаминоксидазы (МАО). В соответствии с классической моноаминовой теорией, депрессия развивается вследствие снижения уровня нейротрансмиссии. Следовательно, усиление синаптической передачи под влиянием антидепрессантов должно привести к выходу из депрессии.

Слабым местом моноаминовой гипотезы является неспособность объяснить разницу во времени наступления фармакологических и клинических эффектов. Несмотря на то что действие антидепрессанта на белки-переносчики развивается достаточно быстро, что приводит к быстрому повышению уровня нейромедиатора в синаптической щели, антидепрессивный и противотревожный эффекты реализуются значительно позже, спустя недели. Попытки объяснить эти противоречия привели к пониманию того, что в основе развития антидепрессивного действия лежит активация других процессов, например, изменение чувствительности (десенсибилизация) постсинаптических рецепторов или опосредованное перестройкой внутриклеточных сигнальных систем изменение экспрессии генов [13].

Многолетнее изучение роли нейромедиаторов в патогенезе униполярной депрессии показало, что для реализации антидепрессивного действия первостепенное значение имеет блокада белков — переносчиков серотонина и норадреналина, расположенных на астроцитах [14], т. е. функция этих клеток напрямую регулируется СИОЗС [15]. Серотониновые рецепторы на астроцитах образуют комплекс с G-белком, через изменение активности которого опосредуется изменение концентрации внутриклеточного кальция. Эти изменения, в свою очередь, запускают высвобождение различных регуляторов передачи сигнала, влияющих на нейрональную активность и изменяющих экспрессию генов [16]. Из всех популяций серотониновых рецепторов эффект СИОЗС наиболее тесно связан с их влиянием на 5-$НТ_{2В}$-рецепторы астроцитов.

Эффективность ребоксетина, а также венлафаксина, дезвенлафаксина и дулоксетина (СИОЗСН) в терапии депрессий, в том числе устойчивых к другим методам лечения, является важным эмпирическим доказательством роли норадреналина в патогенезе депрессии. При высвобождении норадреналина его действие не ограничивается синаптической щелью, он может достигать глиальных

клеток [17]. Длительное назначение антидепрессантов группы СИОЗСН приводит к усилению выработки ряда нейротрофических факторов в префронтальной коре, что в экспериментах на животных сопровождалось уменьшением тяжести последствий стресса и выраженности депрессивного поведения [18]. Роль дофамина в развитии депрессии реализуется сложными путями через дисбаланс во влиянии данного нейромедиатора на различные подтипы дофаминовых рецепторов, а также опосредованно через глутаматергическую систему [19].

Глутамат является важным нейромедиатором, который опосредует взаимодействие между центральными нейронами и астроцитами. Нарушение глутаматного гомеостаза играет важную роль в манифестации депрессии и тревожных расстройств. Исследования показали, что уровень глутамата в лобной коре у пациентов с тяжелой депрессией повышается и что антидепрессанты могут восстанавливать его нормальную концентрацию [20]. В исследованиях на животных было установлено, что длительное воздействие глюкокортикоидами повышает возбудимость глутаматергических нейронов и уменьшает количество и пластичность астроцитов наряду со снижением количества дендритических соединений в гиппокампе и лобной коре, что приводит к развитию депрессии [21]. В свою очередь, астроциты являются важными регуляторами глутаматергической нейротрансмиссии, и обратное поглощение ими глутамата регулирует возбуждающую синаптическую активность, уменьшая наносимый нейронам ущерб [22].

Нарушение процессов передачи сигнала в головном мозге, опосредованное перечисленными выше нейромедиаторами, признается важным звеном патогенеза БД. Считается, что в развитии БД имеет значение снижение чувствительности α_2- и β_2-адренорецепторов, снижение плотности и активности 5-HT_{1A}-рецепторов в сочетании со снижением уровня метаболизма серотонина, а также изменение активности со стороны дофаминергической системы при возвращении ее функционирования к исходному уровню у пациентов, достигших ремиссии на фоне приема стабилизаторов настроения [23, 24].

Перспективным направлением в изучении патогенеза БД является уточнение роли специфического энзима — киназы гликогенсинтазы-3, который является универсальной мишенью для всех недофаминовых стабилизаторов настроения [25, 26]. В частности, литий и вальпроевая кислота регулируют активность этого важнейшего посредника в многочисленных внутриклеточных сигнальных путях. Киназа гликогенсинтазы-3 играет важную роль в регулировании нейропластичности и клеточной устойчивости. Данный энзим обеспечивает фосфорилирование и инактивацию некоторых факторов транскрипции и цитоскелетных белков (например, тау-протеин при болезни Альцгеймера), а ее ингибирование приводит к накоплению синапсина I — белка, обеспечивающего накопление и нормальное высвобождение нейромедиаторов из синапсов. Эти данные свидетельствуют о том, что влияние стабилизаторов настроения на киназу гликогенсинтазы-3 может играть важную роль в регуляции синаптической пластичности и выживаемости клеток в зрелой центральной нервной системе.

В связи со сложностью механизмов, лежащих в основе аффективных расстройств, наибольшую популярность получила интегративная теория их развития, в соответствии с которой изменения в экспрессии критически значимых белков, опосредованные группой взаимодействующих генов, предрасполагают к дисрегуляции нейротрансмиссии в определенных регионах мозга. Это, возможно, приводит к клинической манифестации аффективных симптомокомплексов — депрессии и/или мании. Таким образом, биологические процессы, определяющие циклическое течение аффективного заболевания, могут оказаться гораздо более значимыми в патогенезе заболевания и при ответе на терапию, чем нейрохимические изменения, ассоциированные с развитием мании или депрессии per se [27, 28].

Аргументированность применения различных психофармакологических схем терапии депрессивных расстройств

В связи с научной неоднозначностью представлений о нейрохимии депрессивных расстройств интерес представляет обоснованность и аргументированность применения различных психофармакологических схем терапии, вошедших в клинические рекомендации. Известно, что антидепрессанты относятся к первой линии терапии РД, но не рекомендованы к широкому применению при лечении БД [28–30]. При этом предписываемые для терапии БД стабилизаторы настроения и антипсихотики не обладают формальным антидепрессивным эффектом и не указываются в числе приоритетных для купирования РД. Таким образом, возникает четыре принципиальных методических вопроса: 1) связан ли тот факт, что при БД антидепрессанты причисляются к кругу нерекомендованных только с тем, что они способны вызвать инверсию аффекта, или же имеются иные основания? 2) можно ли утверждать, что стабилизаторы настроения и антипсихотики обладают дифференцированным или универсальным антидепрессивным эффектом? 3) действуют ли перечисленные лекарственные средства на одни и те же нейрохимические механизмы депрессии? 4) является ли БД собственно депрессией?

В соответствии с клиническими рекомендациями, к кругу фармакологических средств с антидепрессивным эффектом относят (помимо самих антидепрессантов) соли лития, вальпроевую кислоту, ламотриджин, карбамазепин, а также карипразин, луразидон, оланзапин, рисперидон и некоторые другие препараты [31].

Бескомпромиссная научная дискуссия о целесообразности назначения антидепрессантов при терапии БД, развернувшаяся на страницах ведущих

психиатрических журналов [32–38], поставила перед учеными значимую общепсихопатологическую задачу — распознать единство и разнообразие разных депрессивных расстройств. По мнению некоторых исследователей, антидепрессанты увеличивают заболеваемость манией / биполярным расстройством в диапазоне от 13,1 до 19,1 на 1000 человеко-лет [39]. При этом врачи-практики разделились по отношению к возможности назначения антидепрессантов при БД на две почти равные половины. По данным K. Tokumutsi [40], доля пациентов с БАР, которым назначаются антидепрессанты, составляет 40,9 %, при этом чаще всего в сочетании со стабилизаторами настроения и нейролептиками.

По мнению ряда авторов, доказательства ускорения циклов БАР при приеме антидепрессантов отражают лечение более старыми трициклическими антидепрессантами, тогда как использование современных антидепрессантов в недавних исследованиях продемонстрировало безопасность и эффективность не только сочетанной терапии, но и монотерапии антидепрессантами при лечении БД II типа [41, 42]. По-видимому, подгруппа пациентов с БАР нуждается в антидепрессантах в дополнение к стабилизаторам настроения как часть оптимального режима поддерживающего лечения. При этом следует учитывать, что предикторами инверсии аффекта на антидепрессантах называются: 1) биполярное расстройство I типа, 2) смешанные проявления во время депрессии, 3) быстрая цикличность и, возможно, злоупотребление наркотиками в анамнезе, особенно психостимуляторами.

Анализ формуляров к антидепрессантам в Российской Федерации показывает, что официальных показаний к их применению при БАР практически не имеется (табл. 2). Они разрешены либо для терапии депрессивных эпизодов и РД, либо при депрессии без дополнительных указаний (БДУ).

Таблица 2. Анализ формуляров к антидепрессантам при БАР, БДР и депрессии БДУ

Table 2. *Analysis of Prescription Forms for Antidepressants in Bipolar Affective Disorder (BAD), Major Depressive Disorder (MDD), and Unspecified Depression*

Препарат	БАР	БДР	Депрессия БДУ
Эсциталопрам	–	–	+
Сертралин	–	+	–
Флуоксетин	–	+	+
Флувоксамин	–	–	+
Пароксетин	–	+	–
Агомелатин	–	+	–
Миртазапин	–	+	–
Тразодон	–	–	+
Амитриптилин	+	+	+
Венлафаксин	–	+	–
Дулоксетин	–	+	–

Заключение

Таким образом, по формальным основаниям назначение антидепрессантов при БАР относится к сфере off-label использования лекарственных средств, однако данная практика является крайне распространенной по причине частой терапевтической резистентности БД. Обычно обоснование использования антидепрессантов в подобных клинических случаях диктуется существенным суицидальным риском [43]. В работе P. Dome [44] отмечается, что уровень самоубийств среди больных БАР в 10–30 раз выше, чем соответствующий уровень в общей популяции, и что до 20 % пациентов с БАР заканчивают свою жизнь самоубийством, а 20–60 % из них пытаются покончить жизнь самоубийством хотя бы один раз в жизни. А результаты метаанализа сравнительной распространенности самоубийств среди людей с БДР и биполярным расстройством показали их высокую распространенность и почти одинаковые коэффициенты шансов: 8,62 (5,72–13,00) для БДР и 8,66 (5,71–13,12) для биполярного расстройства [45]. В другом широкомасштабном исследовании пациентов, которые были неправильно диагностированы как страдающие РД, а не БД [46] был также зарегистрирован высокий уровень распространенности суицидальных попыток (26,5 %). Вследствие этого показания для назначения антидепрессантов можно рассматривать как жизненно необходимые. По мнению A. Withniak [47], низким риском вызывать инверсию аффекта обладают антидепрессанты, относимые к группе влияющих на нормализацию цикла «сон — бодрствование», а именно агомелатин, миртазапин, тразодон. Интересно, что данные препараты реализуют свои эффекты полностью или преимущественно через взаимодействие с рецепторами, а не путем блокады обратного захвата моноаминов.

Еще одним аспектом обсуждаемой проблемы следует признать эффективность психофармакологических средств, формально не обладающих антидепрессивной активностью, но применяемых для лечения БД, при терапии РД, в частности, со смешанными чертами [48]. В литературе имеются данные об эффективности солей лития при униполярной депрессии [49], ламотриджина, арипипразола, брекспипразола, карипразина, кветиапина пролонгированного действия и комбинации оланзапина и флуоксетина при резистентной РД [50, 51]. В работе М.С. Вербицкой [52] отмечается, что при лечении пациентов с атипичной депрессией в рамках БАР, РД и психогенной депрессии наиболее эффективными оказываются схемы, включающие современные антидепрессанты (31,8 %), в частности, агомелатин, эсциталопрам, вортиоксетин и венлафаксин, показывающие хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов.

Проведенный анализ проблемы различных подходов к терапии клинически сходных психопатологический расстройств на примере биполярной и рекуррентной депрессий позволяет предполагать, что они не являются идентичными как клинически, так и нейрохимически. В этом плане следует согласиться с гипотезами о том, что основополагающим для биполярного расстройства является не смена фаз (эпизодов) депрессии и мании/гипомании, а наличие смешанных состояний, включающих сочетание аффективных расстройств различных (подчас противоположных) модальностей [53, 54]. Сравнение тяжести депрессии при БД и РД показали, что наибольшая тяжесть обнаруживается именно при смешанных состояниях («смешанная депрессия»), тогда как «несмешанная депрессия» при БАР II связывается с меньшим бременем клинической и функциональной тяжести [55]. Можно предполагать, что дальнейшие исследования позволят ответить на вопрос о сходстве и различия БД и РД более аргументированно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corponi F., Anmella G., Pacchiarotti I. et al. Deconstructing major depressive episodes across unipolar and bipolar depression by severity and duration: A cross-diagnostic cluster analysis on a large, international, observational study // Transl Psychiatry. – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 241. – https://doi.org/10.1038/s41398-020-00922-2
2. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostyukova A., Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // Bipolar Disorders. – 2014. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399.
3. Симуткин Г.Г. Вероятностная диагностика биполярного аффективного расстройства: возможности и ограничения (обзор литературы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2024. – Т. 58 (4-1). – С. 45–60. – http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-902
4. Петрова Н.Н. Диагностика и терапия биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 41–51. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.005
5. Штейнберг А.С., Бархатова А.Н., Березкин А.С., Сорокин С.А. Биполярное аффективное расстройство с индуцированными психофармакотерапией маниакальными фазами // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124 (6). – С. 914. – https://doi.org/10.17116/jnevro20241240619
6. Касьянов Е.Д., Яковлева Я.В., Мудракова Т.А., Касьянова А.А., Мазо Г.Э. Паттерны коморбидности и структура депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным и депрессивным расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123 (11-2). – С. 108114. – https://doi.org/10.17116/jnevro2023123112108
7. Международная классификация психических и поведенческих расстройств (МКБ-10). – URL: https://mkb-10.com/index.php?pid=4200 (дата обращения 12.06.2025).
8. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Glutamate and depression: Reflecting a deepening knowledge of the gut and brain effects of a ubiquitous molecule // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (7). – Pp. 297–315. – https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.297
9. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T. et al. The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 3243–3256. – https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0
10. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112 (11-2). – С. 29–40.
11. Pies R., Dawson G. The Serotonin Fixation: Much Ado About Nothing New. – 2022. – URL: www.psychiatrictimes.com (accessed May 18, 2025).
12. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – https://doi.org/10.1017/9781108975292
13. Inazu M., Takeda H., Matsumiya T. Functional expression of the norepinephrine transporter in cultured rat astrocytes // J Neurochem. – 2003. – Vol. 84 (1). – Pp. 136–144. – https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01514.x
14. Schipke C.G., Heuser I., Peters O. Antidepressants act on glial cells: SSRIs and serotonin elicit astrocyte calcium signaling in the mouse prefrontal cortex // J Psychiatr Res. – 2011. – Vol. 45 (2). – Pp. 242–248. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.005
15. Verkhratsky A., Rodríguez J.J., Parpura V. Astroglia in neurological diseases // Future Neurol. – 2013. – Vol. 8 (2). – Pp. 149–158. – https://doi.org/10.2217/fnl.12.90
16. Choi H.S., Park J.H., Ahn J.H. et al. The anti-inflammatory activity of duloxetine, a serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, prevents kainic acid-induced hippocampal neuronal death in mice // J Neurol Sci. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 390–397. – https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.001
17. Wang J., Qiao J., Zhang Y. et al. Desvenlafaxine prevents white matter injury and improves the decreased phosphorylation of the rate-limiting enzyme of cholesterol synthesis in a chronic mouse model of depression // J Neurochem. – 2014. Vol. 131 (2). – Pp. 229–238. – https://doi.org/10.1111/jnc.12792
18. Cui L., Li S., Wang S. et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment // Signal Transduct Target Ther. – 2024. – Vol. 9 (1). – Art. 30. – https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y

REFERENCES

1. Corponi F., Anmella G., Pacchiarotti I. et al. Deconstructing major depressive episodes across unipolar and bipolar depression by severity and duration: A cross-diagnostic cluster analysis on a large, international, observational study // Transl Psychiatry. – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 241. – https://doi.org/10.1038/s41398-020-00922-2
2. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostyukova A., Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // Bipolar Disorders. – 2014. – Vol. 16 (4). – Pp. 389–399.
3. Simutkin G.G. Verojatnostnaja diagnostika bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva: vozmozhnosti i ogranichenija (obzor literatury) // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 2024. – T. 58 (4-1). – C. 45–60. – http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-902
4. Petrova N.N. Diagnostika i terapija bipoljarnogo rasstrojstva // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 2. – S. 41–51. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.005
5. Shtejnberg A.S., Barhatova A.N., Berezkin A.S., Sorokin S.A. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo s inducirovannymi psihofarmakoterapiej maniakal'nymi fazami // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2024. – T. 124 (6). – C. 9 14. – https://doi.org/10.17116/jnevro20241240619
6. Kas'janov E.D., Jakovleva Ja.V., Mudrakova T.A., Kas'janova A.A., Mazo G.Je. Patterny komorbidnosti i struktura depressivnyh jepizodov u pacientov s bipoljarnym i depressivnym rasstrojstvami // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski. – 2023. – T. 123 (11-2). – S. 108 114. – https://doi.org/10.17116/jnevro2023123112108
7. Mezhdunarodnaja klassifikacija psihicheskih i povedencheskih rasstrojstv (MKB-10). – URL: https://mkb-10.com/index.php?pid=4200 (data obrashhenija 12.06.2025).
8. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Glutamate and depression: Reflecting a deepening knowledge of the gut and brain effects of a ubiquitous molecule // World J Psychiatry. – 2021. – Vol. 11 (7). – Pp. 297–315. – https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.297
9. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T. et al. The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence // Molecular Psychiatry. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 3243–3256. – https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0
10. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – T. 112 (11-2). – S. 29–40.
11. Pies R., Dawson G. The Serotonin Fixation: Much Ado About Nothing New. – 2022. – URL: www.psychiatrictimes.com (accessed May 18, 2025).
12. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – Cambridge: Cambridge University Press, 2013. – https://doi.org/10.1017/9781108975292
13. Inazu M., Takeda H., Matsumiya T. Functional expression of the norepinephrine transporter in cultured rat astrocytes // J Neurochem. – 2003. – Vol. 84 (1). – Pp. 136–144. – https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01514.x
14. Schipke C.G., Heuser I., Peters O. Antidepressants act on glial cells: SSRIs and serotonin elicit astrocyte calcium signaling in the mouse prefrontal cortex // J Psychiatr Res. – 2011. – Vol. 45 (2). – Pp. 242–248. – https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.005
15. Verkhratsky A., Rodríguez J.J., Parpura V. Astroglia in neurological diseases // Future Neurol. – 2013. – Vol. 8 (2). – Pp. 149–158. – https://doi.org/10.2217/fnl.12.90
16. Choi H.S., Park J.H., Ahn J.H. et al. The anti-inflammatory activity of duloxetine, a serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, prevents kainic acid-induced hippocampal neuronal death in mice // J Neurol Sci. – 2015. – Vol. 15. – Pp. 390–397. – https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.001
17. Wang J., Qiao J., Zhang Y. et al. Desvenlafaxine prevents white matter injury and improves the decreased phosphorylation of the rate-limiting enzyme of cholesterol synthesis in a chronic mouse model of depression // J Neurochem. – 2014. Vol. 131 (2). – Pp. 229–238. – https://doi.org/10.1111/jnc.12792
18. Cui L., Li S., Wang S. et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment // Signal Transduct Target Ther. – 2024. – Vol. 9 (1). – Art. 30. – https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y

19. Kucukibrahimoglu E. The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression // Eur J Clin Pharmacol. – 2009. – Vol. 65. – Pp. 571–577. – https://doi.org/10.1007/s00228-009-0650-7
20. Chiba S. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, down-regulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 39. – Pp. 112–119. – https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.018
21. Schmitz F. Methylphenidate decreases ATP levels and impairs glutamate uptake and Na(+),K(+)-ATPase activity in juvenile rat hippocampus // Mol Neurobiol – 2017. – Vol. 54. – Pp. 7796–7807. – https://doi.org/10.1007/s12035-016-0289-1
22. Zou J. Glutamine synthetase down-regulation reduces astrocyte protection against glutamate excitotoxicity to neurons // Neurochem Int. – 2010. – Vol. 56. – Pp. 577–584. – https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.12.021
23. Manji H.K., Quiroz J.A., Payne J.L. et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder // World Psychiatry. – 2003. – Vol. 2 (3). – Pp. 136–146.
24. Xu J., Dydak U., Harezlak J. et al. Neurochemical abnormalities in unmedicated bipolar depression and mania: a 2D 1H MRS investigation // Psychiatry Res. – 2013. – Vol. 213(3). – Pp. 235–241. – https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.02.008
25. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114 (6). – С. 93–100.
26. Stahl S.M. Stahl's Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press. – 2021.
27. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
28. Биполярное аффективное расстройство. Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 245 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/675_1 (дата обращения 12.05.2025).
29. Bortolozzi A., Fico G., Berk M. et al. New advances in the pharmacology and toxicology of lithium: A neurobiologically oriented overview // Pharmacol Rev. – 2024. – Vol. 76 (3). – Pp. 323–357. – https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000007
30. Jefsen O.H., Rohde C., Ostergaard S.D. Revisiting the association between treatment with antidepressants and mania: A nationwide within-individual study of 3554 patients with bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2023. – Vol. 25 (7). – Pp. 583–591. – https://doi.org/10.1111/bdi.13353
31. Nielsen R.E. Switching concerns: Bipolar disorder and the antidepressant dilemma // Acta Psychiatr Scand. – 2024. – Vol. 150 (3). – Pp. 123–125. – https://doi.org/10.1111/acps.13738
32. Gottlieb N., Young A.H. Antidepressants and Bipolar Disorder: The Plot Thickens // Am J Psychiatry. – 2024. – Vol. 181 (7). – Pp. 575–577. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240411
33. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В., Шафаренко А.А., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
34. Berkol T.D., Balcioglu Y.H., Kirlioglu S.S. et al. Clinical characteristics of antidepressant use and related manic switch in bipolar disorder // Neurosciences (Riyadh). – 2019. – Vol. 24 (1). – Pp. 45–52. – https://doi.org/10.17712/nsj.2019.1.20180008
35. Zhang Y., Yang H., Yang S. et al. Antidepressants for bipolar disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // Neural Regen Res. – 2013. – Vol. 8 (31). – Pp. 2962–2974. – https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.31.009
36. Salvadore G., Quiroz J.A., Machado-Vieira R. et al. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: A review // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71 (11). – Pp. 1488–1501. – https://doi.org/10.4088/JCP.09r05259gre
37. Barbuti M., Menculini G., Verdolini N. et al. A systematic review of manic/hypomanic and depressive switches in patients with bipolar disorder in naturalistic settings: The role of antidepressant and antipsychotic drugs // Eur Neuropsychopharmacol. – 2023. – Vol. 73. – Pp. 1–15. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.04.013
38. Yatham L.N., Arumugham S.S., Kesavan M. et al. Duration of adjunctive antidepressant maintenance in bipolar i depression // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389 (5). – Pp. 430–440. – https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300184
39. Scaini G., Quevedo J. The conundrum of antidepressant use in bipolar disorder // Mol Psychiatry. – 2023. – Vol. 28 (3). – Pp. 972–973. – https://doi.org/10.1038/s41380-022-01930-y
40. Tokumitsu K., Yasui-Furukori N., Adachi N. et al. Real-world clinical features of and antidepressant prescribing patterns for outpatients with bipolar disorder // BMC Psychiatry. – 2020. – Vol. 20 (1). – Art. 555. – https://doi.org/10.1186/s12888-020-02967-5
41. Костюкова Е.Г. Диагностика, скрининг и возможности фармакотерапии биполярного аффективного растройства II типа // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 4. – С. 32–46. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.13.45
42. Patel R., Reiss P., Shetty H. et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5. – e008341. – https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008341

19. Kucukibrahimoglu E. The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression // Eur J Clin Pharmacol. – 2009. – Vol. 65. – Pp. 571–577. – https://doi.org/10.1007/s00228-009-0650-7
20. Chiba S. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, down-regulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 39. – Pp. 112–119. – https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.018
21. Schmitz F. Methylphenidate decreases ATP levels and impairs glutamate uptake and Na(+),K(+)-ATPase activity in juvenile rat hippocampus // Mol Neurobiol – 2017. – Vol. 54. – Pp. 7796–7807. – https://doi.org/10.1007/s12035-016-0289-1
22. Zou J. Glutamine synthetase down-regulation reduces astrocyte protection against glutamate excitotoxicity to neurons // Neurochem Int. – 2010. – Vol. 56. – Pp. 577–584. – https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.12.021
23. Manji H.K., Quiroz J.A., Payne J.L. et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder // World Psychiatry. – 2003. – Vol. 2 (3). – Pp. 136–146.
24. Xu J., Dydak U., Harezlak J. et al. Neurochemical abnormalities in unmedicated bipolar depression and mania: a 2D 1H MRS investigation // Psychiatry Res. – 2013. – Vol. 213(3). – Pp. 235–241. – https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.02.008

25. Ivanova S.A., Losenkov I.S., Bohan N.A. Rol' kinazy glikogensintazy-3 v patogeneze psihicheskih rasstrojstv // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2014. – T. 114 (6). – S. 93–100.

26. Stahl S.M. Stahl's Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. – 5th ed. – Cambridge: Cambridge University Press. – 2021.

27. Mosolov S.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' profilakticheskogo primenenija karbonata litija, karbamazepina, val'proata natrija pri affektivnyh i shizoaffektivnyh psihozah. // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1991. – № 4. – C. 78–83.
28. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Klinicheskie rekomendacii. Vzroslye. Jelektronnoe izdanie / Minzdrav RF. – M., 2021. – 245 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/675_1 (data obrashhenija 12.05.2025).

29. Bortolozzi A., Fico G., Berk M. et al. New advances in the pharmacology and toxicology of lithium: A neurobiologically oriented overview // Pharmacol Rev. – 2024. – Vol. 76 (3). – Pp. 323–357. – https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000007
30. Jefsen O.H., Rohde C., Ostergaard S.D. Revisiting the association between treatment with antidepressants and mania: A nationwide within-individual study of 3554 patients with bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2023. – Vol. 25 (7). – Pp. 583–591. – https://doi.org/10.1111/bdi.13353
31. Nielsen R.E. Switching concerns: Bipolar disorder and the antidepressant dilemma // Acta Psychiatr Scand. – 2024. – Vol. 150 (3). – Pp. 123–125. – https://doi.org/10.1111/acps.13738
32. Gottlieb N., Young A.H. Antidepressants and Bipolar Disorder: The Plot Thickens // Am J Psychiatry. – 2024. – Vol. 181 (7). – Pp. 575–577. – https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240411

33. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Ushkalova A.V., Shafarenko A.A., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoj terapii bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva. // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2013. – № 4. – S. 31–39.

34. Berkol T.D., Balcioglu Y.H., Kirlioglu S.S. et al. Clinical characteristics of antidepressant use and related manic switch in bipolar disorder // Neurosciences (Riyadh). – 2019. – Vol. 24 (1). – Pp. 45–52. – https://doi.org/10.17712/nsj.2019.1.20180008
35. Zhang Y., Yang H., Yang S. et al. Antidepressants for bipolar disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // Neural Regen Res. – 2013. – Vol. 8 (31). – Pp. 2962–2974. – https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.31.009
36. Salvadore G., Quiroz J.A., Machado-Vieira R. et al. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: A review // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71 (11). – Pp. 1488–1501. – https://doi.org/10.4088/JCP.09r05259gre
37. Barbuti M., Menculini G., Verdolini N. et al. A systematic review of manic/hypomanic and depressive switches in patients with bipolar disorder in naturalistic settings: The role of antidepressant and antipsychotic drugs // Eur Neuropsychopharmacol. – 2023. – Vol. 73. – Pp. 1–15. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.04.013
38. Yatham L.N., Arumugham S.S., Kesavan M. et al. Duration of adjunctive antidepressant maintenance in bipolar i depression // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389 (5). – Pp. 430–440. – https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300184
39. Scaini G., Quevedo J. The conundrum of antidepressant use in bipolar disorder // Mol Psychiatry. – 2023. – Vol. 28 (3). – Pp. 972–973. – https://doi.org/10.1038/s41380-022-01930-y
40. Tokumitsu K., Yasui-Furukori N., Adachi N. et al. Real-world clinical features of and antidepressant prescribing patterns for outpatients with bipolar disorder // BMC Psychiatry. – 2020. – Vol. 20 (1). – Art. 555. – https://doi.org/10.1186/s12888-020-02967-5

41. Kostjukova E.G. Diagnostika, skrining i vozmozhnosti farmakoterapii bipoljarnogo affektivnogo rastrojstva II tipa // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2023. – № 4. – S. 32–46. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.13.45

42. Patel R., Reiss P., Shetty H. et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5. – e008341. – https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008341

43. Менделевич В.Д., Королева П.В., Нестерина М.К. Суицидальное и самоповреждающее поведение в результате приема антидепрессантов: факты и интерпретации // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 3. – С. 70–76. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.87.39.007
44. Dome P., Rihmer Z., Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review // Medicina. – 2019. – Vol. 55. – Art. 403. – https://doi.org/10.3390/medicina55080403
45. Arnone D., Karmegam S.R., Ostlundh L et al. Risk of suicidal behavior in patients with major depression and bipolar disorder — A systematic review and meta-analysis of registry-based studies // Neurosci Biobehav Rev. – 2024. – Vol. 159. – Art. 105594. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105594
46. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: A review and meta-analysis of the evidence // Bipolar Disord. – 2010. – Vol. 12 (1). – Pp. 1–9. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x
47. Wichniak A., Jarkiewicz M., Okruszek L. et al. Low Risk for switch to mania during treatment with sleep promoting antidepressants // Pharmacopsychiatry. – 2015. – Vol. 48 (3). – Pp. 83–88. – https://doi.org/10.1055/s-0034-1396802
48. Cuomo A., Fagiolini A. Exploring treatment strategies for mood stabilization in patients with major depressive disorder and mixed features // Journal of Psychopathology. – 2024. – Vol. 30. – Pp. 20–22. – https://doi.org/10.36148/2284-0249-N454
49. Hincapie-Castillo J.M., Daniels P.F. Use of lithium in patients with unipolar depression // Lancet Psychiatry. – 2017. – Vol. 4 (9). – Pp. 662–663. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30317-6
50. Matsuzaka Y., Urashima K., Sakai S. et al. The effectiveness of lamotrigine for persistent depressive disorder: A case report // Neuropsychopharmacol Rep. – 2022. – Vol. 42 (1). – Pp. 120–123. – https://doi.org/10.1002/npr2.12228
51. Насырова Р.Ф., Кибирова А.Ю., Кидяева А.В. Применение карипразина для терапии депрессивных расстройств // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 1. – С. 53–59. – https://doi.org/10.48612/psyph/dz85-hre2-5ara
52. Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Тюльпин Ю.Г., Кренкель Г.Л. Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 14 (1). – С. 52–59. – https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-52-59
53. Natale A., Mineo L., Fusar-Pol i L. et al. Mixed depression: A mini-review to guide clinical practice and future research developments // Brain Sci. – 2022. – Vol. 12. – Art. 92. – https://doi.org/10.3390/brainsci12010092
54. Bourin M. Mixed states in bipolar disorder: The DSM-5 dilemma // Arch Depress Anxiety. – 2024. – Vol. 10 (1). – Pp. 028–037. – https://doi.org/10.17352/2455-5460.000089
55. Corponi F., Anmella G., Verdolini N. et al. Symptom networks in acute depression across bipolar and major depressive disorders: A network analysis on a large, international, observational study // European Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 35. – Pp. 49–60. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.017

43. Mendelevich V.D., Koroleva P.V., Nesterina M.K. Suicidal'noe i samopovrezhdajushhee povedenie v rezul'tate priema antidepressantov: fakty i interpretacii // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2024. – № 3. – S. 70–76. – https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.87.39.007
44. Dome P., Rihmer Z., Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review // Medicina. – 2019. – Vol. 55. – Art. 403. – https://doi.org/10.3390/medicina55080403
45. Arnone D., Karmegam S.R., Ostlundh L et al. Risk of suicidal behavior in patients with major depression and bipolar disorder — A systematic review and meta-analysis of registry-based studies // Neurosci Biobehav Rev. – 2024. – Vol. 159. – Art. 105594. – https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105594
46. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: A review and meta-analysis of the evidence // Bipolar Disord. – 2010. – Vol. 12 (1). – Pp. 1–9. – https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x
47. Wichniak A., Jarkiewicz M., Okruszek L. et al. Low Risk for switch to mania during treatment with sleep promoting antidepressants // Pharmacopsychiatry. – 2015. – Vol. 48 (3). – Pp. 83–88. – https://doi.org/10.1055/s-0034-1396802
48. Cuomo A., Fagiolini A. Exploring treatment strategies for mood stabilization in patients with major depressive disorder and mixed features // Journal of Psychopathology. – 2024. – Vol. 30. – Pp. 20–22. – https://doi.org/10.36148/2284-0249-N454
49. Hincapie-Castillo J.M., Daniels P.F. Use of lithium in patients with unipolar depression // Lancet Psychiatry. – 2017. – Vol. 4 (9). – Pp. 662–663. – https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30317-6
50. Matsuzaka Y., Urashima K., Sakai S. et al. The effectiveness of lamotrigine for persistent depressive disorder: A case report // Neuropsychopharmacol Rep. – 2022. – Vol. 42 (1). – Pp. 120–123. – https://doi.org/10.1002/npr2.12228
51. Nasyrova R.F., Kibirova A.Ju., Kidjaeva A.V. Primenenie kariprazina dlja terapii depressivnyh rasstrojstv // Sovremennaa Terapia Psihiceskih Rasstrojstv. – 2025. – № 1. – S. 53–59. – https://doi.org/10.48612/psyph/dz85-hre2-5ara
52. Verbickaja M.S., Tjuvina N.A., Tjul'pin Ju.G., Krenkel' G.L. Sravnitel'naja ocenka psihofarmakoterapii atipichnoj depressii v ramkah bipoljarnogo i rekurrentnogo affektivnyh rasstrojstv, psihogennyh depressij // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2022. – № 14 (1). – C. 52–59. – https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-52-59
53. Natale A., Mineo L., Fusar-Poli L. et al. Mixed depression: A mini-review to guide clinical practice and future research developments // Brain Sci. – 2022. – Vol. 12. – Art. 92. – https://doi.org/10.3390/brainsci12010092
54. Bourin M. Mixed states in bipolar disorder: The DSM-5 dilemma // Arch Depress Anxiety. – 2024. – Vol. 10 (1). – Pp. 028–037. – https://doi.org/10.17352/2455-5460.000089
55. Corponi F., Anmella G., Verdolini N. et al. Symptom networks in acute depression across bipolar and major depressive disorders: A network analysis on a large, international, observational study // European Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 35. – Pp. 49–60. – https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.017