

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

## CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
№ 4/2017

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### EDITORIAL BOARD

<b>Аведисова А.С.</b> (Москва)	<b>Avedisova A.S.</b> (Moscow)
<b>Александровский Ю.А.</b> (Москва)	<b>Alexandrovsky Y.A.</b> (Moscow)
<b>Барденштейн Л.М.</b> (Москва)	<b>Bardenstein L.M.</b> (Moscow)
<b>Горобец Л.Н.</b> (Москва)	<b>Gorobets L.N.</b> (Moscow)
<b>Гофман А.Г.</b> (Москва)	<b>Gofman A.G.</b> (Moscow)
<b>Звартау Э.Э.</b> (Санкт-Петербург)	<b>Zvartau E.E.</b> (St. Peterburg)
<b>Иванов М.В.</b> (Санкт-Петербург)	<b>Ivanov M.V.</b> (St. Peterburg)
<b>Казаковцев Б.А.</b> (Москва)	<b>Kazakovtsev B.A.</b> (Moscow)
<b>Карпов А.С.</b> (Москва)	<b>Karpov A.S.</b> (Moscow)
<b>Кибитов А.О.</b> (Москва)	<b>Kibitov A.O.</b> (Moscow)
<b>Краснов В.Н.</b> (Москва)	<b>Krasnov V.N.</b> (Moscow)
<b>Крупницкий Е.М.</b> (Санкт-Петербург)	<b>Krupitsky E.M.</b> (St. Peterburg)
<b>Мазо Г.Э.</b> (Санкт-Петербург)	<b>Mazo G.E.</b> (St. Peterburg)
<b>Малин Д.И.</b> (Москва)	<b>Malin D.I.</b> (Moscow)
<b>Недува А.А.</b> (Израиль)	<b>Neđuva A.A.</b> (Israel)
<b>Незнамов Г.Г.</b> (Москва)	<b>Neznamov G.G.</b> (Moscow)
<b>Незнамов Н.Г.</b> (Санкт-Петербург)	<b>Neznamov N.G.</b> (St. Peterburg)
<b>Ретюнский К.Ю.</b> (Екатеринбург)	<b>Retjunsky K.Y.</b> (Ekaterinburg)
<b>Смулевич А.Б.</b> (Москва)	<b>Smulevich A.B.</b> (Moscow)
<b>Солдаткин В.А.</b> (Ростов-на-Дону)	<b>Soldatkin V.A.</b> (Rostov-Don)
<b>Холмогорова А.Б.</b> (Москва)	<b>Kholmogorova A.B.</b> (Moscow)
<b>Цукарзи Э.Э.</b> (Москва)	<b>Tsukarzi E.E.</b> (Moscow)
<b>Шмуклер А.Б.</b> (Москва)	<b>Shmukler A.B.</b> (Moscow)

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.  
ISSN 2306-4137

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

Сайт: [www.psypharma.ru](http://www.psypharma.ru)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий  
для публикации материалов диссертаций индексируется в электронной  
поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного  
цитирования, <http://www.elibrary.ru>) и представлен на сайте  
Российского общества психиатров (<http://www.psychiatr.ru>)

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

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.

Дизайн/верстка **Королева С.И.**  
Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 5000 экз. Заказ № 1113.

Отпечатано в ООО «МакЦентр. Издательство»  
г. Москва, Холодильный пер., д. 3, корп. 1, стр. 3

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Генетические маркеры риска развития спектра  
метаболических нарушений при применении  
антипсихотиков второй генерации  
*Мазо Г.Э., Кибитов А.О.* ..... 2

Когнитивные нарушения при биполярном  
аффективном расстройстве  
*Конорева А.Е., Мосолов С.Н.* ..... 11

Взаимосвязь депрессии  
и антидофаминергических побочных эффектов  
амбулаторной антипсихотической терапии  
при шизофрении  
*Петрова Н.Н.* ..... 19

Несоблюдение режима терапии  
антидепрессантами при рекуррентном  
депрессивном расстройстве  
(обзор литературы)  
*Павличенко А.В.* ..... 25

## ПСИХОТЕРАПИЯ

Глобализация автобиографической памяти –  
когнитивный фактор риска возникновения  
и хронификации депрессивных расстройств  
(обзор литературы)  
*Пуговкина О.Д.* ..... 30

# Генетические маркеры риска развития спектра метаболических нарушений при применении антипсихотиков второй генерации

Г.Э. Мазо<sup>1</sup>, А.О. Кибитов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава РФ, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ.

Серьезными побочными эффектами антипсихотиков второй генерации (АВГ) являются метаболические нарушения в виде увеличения массы тела и формирования ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена – дизлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности и, как результат этого – формирование метаболического синдрома. Цель настоящего обзора – анализ современных данных о маркерах риска формирования метаболических нарушений на фоне терапии АВГ. Показано, что наибольшая роль принадлежит генам, контролирующим центральные механизмы пищевого поведения (гипоталамус, система «подкрепления»), и генам прямых и косвенных мишеней АВГ. Генам метаболических и эндокринных систем, периферических систем контроля пищевого поведения принадлежит модулирующая роль. Не исключено, что влияние генетических систем, контролирующих периферические механизмы формирования метаболических нарушений (липидный и углеводный обмен), особенно важно при наличии высокого уровня генетического риска этих нарушений. В этом случае АВГ служат фармакологическими «триггерами» запуска появления этих нарушений, причем сразу высокой степени тяжести. Очевидно, что для превентивной диагностики индивидуального риска развития метаболических побочных эффектов АВГ необходима разработка специальных генетических панелей, включающих как гены, контролирующие пищевое поведение, так и гены липидного и углеводного обмена. Клинически значимым результатом подобной диагностики риска будет возможность индивидуального назначения наиболее безопасного антипсихотика.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антипсихотики, генетика, фармакогенетика, ИАНВ, метаболический синдром, полиморфизм генов

**КОНТАКТ:** galina-mazo@yandex.ru

## Введение

Современный взгляд на повышение эффективности терапии психических заболеваний предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров [1, 2], в том числе генетических и фармакогенетических, с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения [3]. Выявление валидных биомаркеров – перспективное направление при разработке и внедрении программ профилактики и контроля рисков формирования побочных эффектов при применении фармакотерапии, в том числе и антипсихотиков [4, 5]. В отсутствие биомаркеров, имеющих предиктивную валидность, в клинической практике предлагается обращать внимание на первые симптомы, свидетельствующие о начальных этапах формирования патологических состояний, сопряженных с побочными эффектами терапии.

Серьезными побочными эффектами антипсихотиков второй генерации (АВГ) являются метаболические нарушения в виде повышения массы тела и формирования ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена – дизлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности и, как результат этого – формирование метаболического синдрома [6–11], что ведет к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа [12–14].

Наиболее адекватным, информативным и удобным инструментом оценки влияния АВГ на риск развития метаболических нарушений считается показатель «индуцированный антипсихотиками набор веса» (ИАНВ), который рассматривается как интегральный показатель, а при его эффективном контроле и минимизации его значений возможно снижение риска развития метаболических нарушений и их осложнений. Критическим считается «клинически значимое увеличение массы тела» («фармакогенная прибавка веса» – более чем на 7 %), обладающее достаточной предиктивной мощностью. Появление такого уровня ИАНВ в течение первых 6 недель терапии уже оказывает негативное влияние на соматическое состояние пациентов, повышает риск формирования других метаболических нарушений [15], и дальнейшее снижение массы тела будет крайне проблематичным [16].

Нарастание массы тела – показатель, влекущий за собой развитие других компонентов метаболического синдрома (нарушений углеводного и липидного обмена), соответственно, дислипидемия и инсулинорезистентность рассматриваются как вторичные метаболические нарушения, при этом предполагается их связь прежде всего с развитием ожирения (в большей степени его абдоминальной формы) [17, 18].

Несомненную практическую ценность при выборе конкретного антипсихотика для конкретного пациента, а также для формирования настороженности и своевременной коррекции побочных эффектов на раннем этапе их возникновения имеет возможность ранжирования АВГ по частоте регистрации метаболических побочных эффектов, полученная на основа-

нии сравнительных, в том числе и плацебо-контролируемых исследований. Можно считать, что чем чаще возникают побочные эффекты при применении того или иного АВГ, тем выше условный уровень «фармакологического» риска развития этих осложнений – вероятность их развития, связанная прежде всего со спецификой препарата.

Например, по убыванию частоты встречаемости ИАНВ предложено ранжировать АВГ следующим образом [19]:

*клозапин > оланзапин > кветиапин > рисперидон > арипипразол ≥ зипрасидон.*

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований и натуралистических наблюдений, включая исследования head-to-head (прямые сравнительные исследования антипсихотиков), проведенных в период с 2010 по 2014 г. [20], подтверждено иерархическое ранжирование АВГ по уровню «фармакологического» риска развития ИАНВ:

- максимальный уровень ИАНВ (клозапин и оланзапин);
- средний уровень ИАНВ (амисульпирид, азенапин, илоперидон, кветиапин, рисперидон и сертиндол);
- низкий уровень ИАНВ (арипипразол, луразидон и зипрасидон).

Интересны данные мета-анализа 48 исследований [21], в котором показано, что «фармакологический» риск развития ИАНВ при использовании оланзапина или клозапина является максимальным по сравнению с риском при использовании амисульпирида, арипипразола, кветиапина, рисперидона, сертиндола, зипрасидона, зотепина, при этом наблюдается убывание риска в ряду клозапин > сертиндол > рисперидон > амисульпирид, что совпадает с данными большинства исследований. Однако риски формирования других метаболических нарушений при использовании антипсихотиков распределялись иначе и не совпадали с рисками ИАНВ.

Риски увеличения уровня холестерина при применении представителей АВГ не совпадали с рисками ИАНВ:

*(оланзапин = амисульпирид = клозапин = кветиапин) > (арипипразол, рисперидон, зипрасидон).*

Риски увеличения уровня глюкозы в процессе приема АВГ также имеют свой собственный паттерн:

*(оланзапин = клозапин) > амисульпирид, арипипразол, кветиапин, рисперидон, зипрасидон.*

Из этого следует, что условная «мощность» препарата в отношении формирования специфических метаболических побочных эффектов различна. Это подтверждает и недавно проведенный мета-анализ, который показал, что избыточную массу тела и ожирение имеют 50 % пациентов с шизофренией, гипергликемию – 20 %, нарушения липидного обмена – 40 % [22]. Современный уровень исследований не отвечает на вопрос, вызваны ли эти нарушения именно приемом антипсихотиков, преимущественно АВГ, или имеется более глубокий уровень связи,

что может свидетельствовать как о разностороннем эффекте самих препаратов, так и о разных звеньях скрытого патогенетического процесса развития этих осложнений с существенным уровнем генетического контроля, которые «обнажаются» при использовании того или иного препарата для лечения конкретного пациента.

Известно, что АВГ вызывают метаболические побочные эффекты далеко не у всех пациентов, при этом имеется выраженная межличностная вариабельность как факта формирования того или иного метаболического нарушения, так и спектра его выраженности от пациента к пациенту [23], обусловленная генетическими причинами [24, 25].

Не исключено, что каждый пациент имеет свой уровень генетического риска формирования метаболических нарушений, а применение АВГ может выступать в роли фармакологического «триггера» или «модификатора» риска. Это подчеркивает целесообразность анализа генетических факторов, определяющих индивидуальный уровень риска формирования конкретных метаболических побочных эффектов в условиях влияния антипсихотиков как триггерных факторов.

## **Генетические маркеры риска развития индуцированного антипсихотиками набора веса: современные данные**

Наибольшее количество генетических исследований с наилучшим уровнем доказательности проведено по изучению ассоциаций определенных полиморфизмов с риском ИАНВ как наиболее простым и измеряемым количественным признаком. Ранние исследования связи генов-кандидатов с ИАНВ выявили значительную роль генов серотонинового (5HT2C) рецептора, альфа-2 адренорецептора (ADRA2A), а также лептина, гуанин-нуклеотид-связывающего протеина (GNB3) и синаптосомального протеина 25kDa (SNAP25), а первые полногеномные исследования обнаружили роль промеланин-концентрирующего гормона (PMCH), белка, связанного с поликистозом и заболеваниями печени (PKHD1) и ферментом пептидглицин альфа-амидирующей монооксигеназой (PAM) [26].

Наиболее валидные результаты (в частности, в исследованиях пациентов с первым эпизодом шизофрении) получены для полиморфизма в промотерной области гена 5-HT2C рецептора и полиморфизма в гене лептина. Эти полиморфизмы вместе с исходным индексом массы тела (ИМТ) ответственны за 30 % вариабельности ИАНВ. Также существуют предположения, что полиморфизм в гене 5-HT2C влияет на уровень лептина [27].

Дальнейшие исследования подтвердили роль генов 5-HT2C рецептора и лептина, а среди новых и многообещающих генов выделяют гены DRD2, TNF, SNAP-25 и MC4R. Имеются данные и о влиянии генов каннабиноидного рецептора (CNR1), трансмембранного транспортера Р-гликопротеина (MDR1), ADRA1A (альфа-адренорецептор способен ингибировать

липолиз в жировой ткани и может влиять на регуляцию набора веса) и INSIG2 (ген, индуцируемый инсулином, – Insulin induced gene) [28], – обеспечивает контроль биосинтеза липидов посредством обратной связи). Эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Полиморфизмы гена серотонинового рецептора 5-HT<sub>2C</sub> имеют наиболее существенную связь с риском развития ИАНВ [29–31]. Система серотонина активно вовлечена в регуляцию пищевого поведения, наиболее убедительные доказательства связи с ИАНВ имеются для полиморфизма -759-С/Т в гене 5-HT<sub>2C</sub> рецептора, и полиморфизма -2548-Г/А в гене лептина [32]. Риск развития метаболического синдрома при терапии оланзапином, клозапином, рисперидоном, согласно недавнему мета-анализу, достоверно связан с другим полиморфизмом rs1414334 (С > G) в гене 5HTR2C [31].

В недавнем мета-анализе исследований пациентов с шизофренией только на монотерапии клозапином показано достоверное влияние полиморфизма генов лептина (LEP) и 5-HT<sub>2C</sub> рецептора (HTR2C) на ИАНВ и риск развития метаболического синдрома. Для полиморфизма rs381328 гена HTR2C показано, что присутствие аллеля Т приводит к снижению ИМТ на 0,63 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с ИМТ носителей аллеля С [33].

Связь с ИАНВ показана для полиморфизмов генов лептина (LEP) и его рецепторов (LEPR), рецепторов адреналина (ADR), гистамина (H1R) и других медиаторных систем. В последние годы растет доказательная база в пользу генов про-опиомеланокортина (POMC) и его рецепторов (MC4R), а также рецепторов нейропептида Y (NPYR) [34].

Среди наиболее подтвержденных фармакодинамических вариантов: TaqIA1 аллель гена DRD2/ANKK1, полиморфизм (Ser9Gly) в гене DRD3 и -759С/Т в гене 5HTR2C рецептора, имеющих хорошие перспективы как биомаркеры терапевтического ответа и уровня побочных эффектов [35].

Наиболее интересные и подтверждаемые результаты в отношении ИАНВ получены для генов серотониновой системы (5-HT<sub>2C</sub>) и гипоталамической лептин-меланокортиновой системы (melanocortin-4-receptor (MC4R)). Имеются реальные перспективы создания предиктивных алгоритмов после репликации этих результатов на больших выборках [30].

Достаточно информативным для оценки ИАНВ оказалось использование полигенных генетических панелей. Например, в исследовании стационарных пациентов с шизофренией (терапия оланзапином в течение 8–24 недель (ср. 18 недель) выявлено четыре полиморфизма, связанных с ИАНВ: 102Т аллель в гене 5-HT<sub>2A</sub> рецептора, 825Т аллель гена GNB3 (G-protein beta-3 subunit), 23Сys аллель гена 5-HT<sub>2C</sub> рецептора, и 64Arg/Arg генотип гена ADRB3. Пациенты с двумя или тремя маркерами риска обнаруживали увеличение ИМТ на 5,1 и 8,8 % соответственно, а пациенты с одним маркером или без него – только на 1 %, что предполагает аддитивный эффект влияния генетических маркеров [36].

Большинство исследований выполнено на коротких или средних интервалах наблюдения. Изучение 479 пациентов, получавших клозапин ( $n = 239$ ), олан-

запин ( $n = 70$ ) или рисперидон ( $n = 170$ ) в течение длительного периода (в среднем 48,2 месяца), выявило, что гомозиготы СС по полиморфизму rs4436578 в гене DRD2 рецептора имеют повышенный риск развития ИАНВ [37].

В исследовании пациентов с первым эпизодом шизофрении, получавших рисперидон или оланзапин в течение 16 недель, проводилась десятикратная оценка массы тела в процессе терапии. Результаты показали, что независимо от препарата носители аллеля Del функционального полиморфизма -141C Ins/Del (rs1799732) в гене DRD2 рецептора, влияющего на его экспрессию, имели существенно больший уровень ИАНВ после 6 недель терапии, чем остальные пациенты. Выяснилось, что носителям аллеля Del назначались более высокие (но в пределах терапевтических) дозы оланзапина (но не рисперидона), что в большей степени определялось отсутствием терапевтического эффекта. Вместе с тем проведенный анализ показал, что доза не влияла на эффект генотипа на ИАНВ, и вне зависимости от дозы при использовании оланзапина пациенты этой группы демонстрировали ИАНВ [38]. Проведенное исследование ставит под сомнение положение о дозозависимом эффекте антипсихотиков на ИАНВ. Вероятно, имеется специфическая группа пациентов, у которых вне зависимости от дозы именно оланзапина существует высокий риск увеличения массы тела.

В исследовании пациентов европейского происхождения, не получавших ранее антипсихотической терапии, выявлено, что при лечении оланзапином в течение 8 недель аллель А полиморфизма rs2440390(A/G) гена DRD2 связан с максимальным ИАНВ в целом по группе, а три полиморфизма (rs6318, rs2497538, and rs1414334) в гене 5HTR2C, находящиеся в сцепленном состоянии, связаны с более высоким уровнем ИАНВ только у женщин, но не у мужчин [39].

Исследование пациентов (226), получавших в основном клозапин и оланзапин в течение 14 недель, выявило существенное влияние полиморфизмов (rs16147, rs5573, rs5574) в гене NPY на ИАНВ, причем полиморфизм rs16147, имевший наибольшее влияние (аллель С), обнаружил взаимодействие с полиморфизмом rs806378 в гене каннабиноидного рецептора типа 1 (CNR1) [40].

Эндогенная каннабиноидная система играет важную роль как модулятор дофаминовой нейромедиации и регулятор пищевого поведения. В исследовании (407 пациентов, натуралистичный дизайн, длительная терапия) показано, что полиморфизмы rs6928499, rs1535255, и rs2023239 в гене каннабиноидного рецептора типа 1 (CNR1) связаны со сниженным риском развития метаболического синдрома с учетом пола, возраста, длительности заболевания и терапии (клозапин или оланзапин), коррелирующими с уровнями липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), и уровнем глюкозы, но не с ИМТ или объемом талии [41].

Шесть генетических вариантов, связанных с ИАНВ, обнаружены в гене адипонектина (ADIPOQ), пептида, активно участвующего в нейроэндокринной



регуляции энергетического обмена и пищевого поведения [42].

Меланокортиновая система (в частности, меланокортиновый рецептор MC4R) играет важную роль в энергетическом гомеостазе, и ген меланокортинового рецептора 4-го типа (MC4R) считается одним из наиболее вероятных генов-кандидатов, связанных с ИАНВ при применении АВГ. Полиморфизм rs489693 рядом с геном MC4R обнаружил эффект в исследовании GWAS, а носители генотипа AA rs489693 имели в 2,2 раза повышенный ИАНВ по сравнению с носителями генотипа CC (4 недели терапии, один из препаратов: оланзапин, клозапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин или амисульприд). Эффект был более выражен у пациентов с первым эпизодом [43], а носители генотипа CC полиморфизма rs17782313 в гене MC4R, возможно, влияющего на экспрессию гена, имели существенно более высокий риск ИАНВ и увеличения ИМТ [43].

Имеется косвенная связь действующих концентрации АВГ в крови и генетического влияния фармакодинамических мишеней, что дает возможность обоснования ИАНВ как дозозависимого эффекта. В небольшом исследовании (37 человек) эффекта оланзапина (6 недель) показано, что изменения ИМТ от исходного уровня были значительными у пациентов с высоким содержанием препарата в крови (> 20,6 нг/мл) и носителей аллеля G по каждому из полиморфизмов: -1548 G/A в гене лептина и Q223R – в гене лептинового рецептора [44].

Таким образом, основные результаты исследований фармакогенетических факторов риска развития ИАНВ при терапии АВГ доказывают, что наибольшая роль принадлежит генам, контролирующим центральные механизмы пищевого поведения (гипоталамус, система «подкрепления»), и генам прямых и косвенных мишеней АВГ.

Генам метаболических и эндокринных систем, периферических систем контроля пищевого поведения принадлежит модулирующая роль. Не исключено, что влияние генетических систем, контролирующих периферические механизмы формирования метаболических нарушений (липидный и углеводный обмен), особенно важно при наличии высокого уровня генетического риска этих нарушений. В этом случае АВГ выступают в роли фармакологических «триггеров» риска – применение АВГ быстро приводит к клиническому проявлению этих нарушений, причем сразу высокой степени тяжести.

## Генетические маркеры «триггерного» эффекта АВГ

### Нарушения липидного обмена

Имеются данные о влиянии генов, контролирующих обмен липидов, на риск развития метаболических побочных эффектов при терапии АВГ. Минорные аллели двух полиморфизмов: C (rs662799) и G (rs651821) гена, контролирующего метаболизм триглицеридов аполипротеина 5 (APOA5), влияющего на продукцию фракции липопротеинов очень низкой

плотности (VLDL) и процессы липолиза, у пациентов азиатской популяции связаны с повышенным уровнем ИАНВ в группе рисперидона, но не клозапина или оланзапина [45].

Изучение прямого эффекта влияния антипсихотиков на метаболизм липидов при терапии оланзапином, кветиапином и хлорпромазином вне концепции ожирения и метаболического синдрома позволило выявить влияние генов скорость-лимитирующих ферментов цепи синтеза жирных кислот: ацетил-коэнзим А карбоксилазы альфа (acetyl-coenzyme A carboxylase alpha, ACACA) и бета (ACACB), причем эффект полиморфизма (rs4072032) в гене ACACA проявлялся в рамках модели гипертриглицеридемии, а эффект полиморфизма (rs2241220) в гене ACACB – в рамках модели гиперхолестеринемии, как и эффект полиморфизма (rs1468271) в гене нейропептида Y [46]. Позже было выявлено влияние еще трех полиморфизмов (rs1266175, rs12453407, rs9906543) в гене ACACA на уровень гипертриглицеридемии у пациентов, получавших оланзапин, кветиапин и хлорпромазин или антидепрессант миртазапин [47].

Колебания уровней холестерина в результате терапии АВГ могут быть фактором риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы. В исследовании полиморфизма генов аполипротеина C-III (APOC3), аполипротеина A-V (APOA5) и фермента липопротеинлипазы у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством с монотерапией АП выявлено, что минорный аллель С полиморфизма 1131 (Т/С) в гене APOA5 связан с высоким уровнем холестерина у пациентов, принимающих антипсихотики первой генерации (АПГ), и сниженным уровнем холестерина в случаях лечения АВГ (оланзапин и клозапин). Минорный аллель С полиморфизма SW19 (G/C) в гене APOA5 связан с высоким холестерином в случаях использования рисперидона, а гаплотип по двум локусам CG – с низким холестерином при лечении оланзапином и клозапином и высоким – при АПГ. Минорный аллель Т полиморфизма 1100 (С/Т) в гене APOC3 связан с низким уровнем триглицеридов при лечении оланзапином и клозапином [48].

В общей популяции полиморфизм rs1800591 (-493G > T) в промотерной области гена микросомального транспортера триглицеридов (microsomal triglyceride transfer protein – MTP) была обнаружена связь с некоторыми характеристиками метаболического синдрома. Стационарные пациенты с шизофренией – носители генотипа ТТ этого полиморфизма в азиатской популяции имеют в 2 раза более высокий риск развития метаболического синдрома, чем GG генотипы. При этом носители генотипа ТТ имеют более низкие показатели уровня липопротеидов высокой плотности, чем носители аллеля G [49].

Антипсихотики способны активировать глубинные механизмы регуляции обмена липидов: клозапин, галоперидол, оланзапин и рисперидон активируют на разных уровнях активность транскрипционного фактора SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein), контролирующего липогенез и холестериногенез, что приводит к увеличению экспрессии генов-мишеней SREBP, вовлеченных в биосинтез жирных кислот [50]. У пациентов азиатского происхождения

с диагнозом шизофрения, получавших монотерапию одним из АВГ (клозапин, оланзапин или рисперидон), аллель Т полиморфизма rs11654081 гена SREBF1, кодирующего SREBP, связан с повышенным риском развития метаболического синдрома, а генотип ТТ rs11654081 встречается чаще среди пациентов с метаболическим синдромом [51].

### Нарушения углеводного обмена

Некоторые пациенты, получающие оланзапин, имеют гиперлипидемию и гипергликемию, но без ИАНВ, что может быть результатом апоптоза в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, как показано в исследованиях на культурах клеток животных только для оланзапина, но не для рисперидона, хотя оба препарата вызывают биохимический «стресс» эндоплазматического ретикула к этих клетках [52].

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide или gastric inhibitory polypeptide – GIP) регулирует секрецию инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Имеются данные, что полиморфизм в гене GIP-рецептора (GIPR) (rs10423928) связан с секрецией инсулина, измеряемой путем теста на толерантность к глюкозе. В азиатской популяции у пациентов с шизофренией показано, что носители аллеля А (rs10423928) имеют повышенный риск развития гиперинсулинемии [53] и больший уровень изменения ИАНВ, чем прочие пациенты при терапии оланзапином [54].

Обсуждается роль глюкагоноподобного пептида (ГПП), принимающего участие в метаболизме глюкозы, который, как и инкретин, является продуктом одного гена – проглюкагона (посттранскрипционная модификация). Ген препроглюкагона (GCG) и ген рецептора ГПП (GLP-1 рецептор gene, GLP1R) могут быть связаны с ИАНВ. У пациентов европейского происхождения с диагнозом шизофрения, получавших только оланзапин или клозапин (14 недель), полиморфизм rs13429709 около гена GCG был связан с ИАНВ, а также наблюдалось взаимодействие этого полиморфизма с rs2268639 в гене GLP1R [55].

Система рецептора GLP1R в моделях на животных связывается с антипсихотик-подобным влиянием на повышение массы тела, она также вовлечена в механизмы глюкозозависимой выработки инсулина, насыщения, памяти и обучения у человека. Показано, что два полиморфизма этого гена (rs6923761 и rs1042044) связаны с изменениями выработки инсулина и уровней кортизола [55], однако при исследовании пациентов с шизофренией европейского происхождения, получавших оланзапин, перфеназин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон или клозапин, оказалось, что гаплотипы по этим полиморфизмам связаны с эффективностью терапии (оценка по изменению рейтинга шкалы PANSS) для каждого из препаратов, но не связаны с ИАНВ [56].

Имеются предположения, что антипсихотики, вызывающие ИАНВ, могут влиять на потребление глюкозы, обеспечиваемое работой транспортера глюкозы (glucose transporter type 4, GLUT4), а полиморфизмы гена TBC1 (domain family member 1, TBC1D1), белка,

регулирующего работу транспортера GLUT4, имели связь с ожирением в общей популяции. Пациенты с шизофренией европейского происхождения – носители аллеля Т полиморфизма rs9852 гена TBC1, расположенного рядом с сайтом связывания регуляторной miРНК, имели меньший уровень ИАНВ, чем СС генотипы, максимальный эффект генотипа выявлен для терапии клозапином и оланзапином [57].

Таким образом, имеется множественное генетическое влияние на системы углеводного и липидного обмена при формировании риска развития метаболических нарушений при терапии АВГ. И хотя эти риски имеют фенотипическую связь – формирование метаболического синдрома и его осложнений, реализация каждого из них обладает собственным патогенетическим механизмом, находящимся под генетическим контролем. Доказательство этого – различная вероятность формирования конкретных метаболических нарушений при использовании различных антипсихотиков и высокая межиндивидуальная вариативность у определенных пациентов.

### Заключение

Ожирение как результат ИАНВ, инсулинорезистентность и гиперлипидемия – три базовых компонента метаболического синдрома – представляют собой полигенные мультифакторные патологические состояния, из чего следует задействованность множественных патофизиологических механизмов, которые могут перекрываться и при определенных условиях иметь высокий аддитивный потенциал, способствующий формированию метаболического синдрома и сопряженных с ним тяжелых соматических проблем.

В настоящее время в качестве основного индикаторного показателя для оценки риска формирования метаболического синдрома предлагают рассматривать ИАНВ, что определяется доступностью оценки и хорошей предиктивной значимостью. Проведенные клинические исследования показали, что различные антипсихотики имеют свой паттерн по риску формирования различных метаболических нарушений, входящих в структуру метаболического синдрома. Это дает основания полагать, что ранние проявления у определенных пациентов при приеме определенных антипсихотиков могут проявляться не в увеличении массы тела, а в нарушениях углеводного или липидного обмена. В этих случаях ИАНВ может рассматриваться как вторичное нарушение, спровоцированное дислипидемией или инсулинорезистентностью. Следовательно, имеются основания предполагать, что профили ИАНВ в результате применения разных АВГ, возможно, имеют разные механизмы развития, которые, вероятно, связаны с определенными препаратами. При этом существенную роль в формировании ИАНВ вносят и определенные генетические и эпигенетические факторы [58]. При применении рисперидона важное значение имеют полиморфизмы генов лептинового рецептора, рецептора нейропептида Y и параоксоназы 1-фермента, участвующего в метаболизме липопротеинов высокой плотности, что предполагает вовлечение пептидных систем регуля-

ции аппетита. При применении оланзапина наибольший эффект имеет полиморфизм генов аполипопротеина Е, аполипопротеина А4 и трансмембранных рецепторов, утилизирующие липопротеины низкой плотности (scavenger receptor), что означает вовлечение механизмов периферического липидного гомеостаза. Повышение уровня триглицеридов и сопутствующее ему повышение аппетита и массы тела при интактных показателях уровней лептина и инсулина в настоящее время рассматривают как специфическую форму ожирения [59].

Взаимосвязь липидного и углеводного обмена на уровне генетических механизмов регуляции осуществляется в том числе посредством гена, индуцируемого инсулином (Insulin induced gene – INSIG), который обеспечивает контроль биосинтеза липидов посредством обратной связи. Инсулин активирует промотор этого гена, а его продукты – белки эндоплазматического ретикулума – блокируют процессинг транскрипционного фактора SREBP. Имеются две изоформы INSIG, кодируемые двумя генами INSIG-1 и INSIG-2.

Интересен факт, что при замене антипсихотика (как первой, так и второй генерации) зипрасидоном отмечается снижение массы тела, причем данный эффект регистрируется только в отношении фармакогенной прибавки массы тела [60, 61]. В клетках жировой ткани зипрасидон, в отличие от клозапина, кветиапина и арипипразола, не вызывает повышения экспрессии генов клеточной дифференцировки адипоцитов и повышения уровней лептина и адипонектина, что свидетельствует о различном влиянии этих препаратов на метаболизм углеводов и жиров на уровне регуляции экспрессии генов [62]. Это дает основание предположить, что ИАНВ представ-

ляет собой специфический патофизиологический процесс, в формировании которого задействованы определенные механизмы, связанные как с конкретным антипсихотиком, так и с индивидуальными особенностями пациента, находящимися под генетическим и эпигенетическим контролем.

Длительный, часто пожизненный, прием АВГ может индуцировать важные эпигенетические процессы, связанные с влиянием на глубинные механизмы долгосрочной регуляции биохимических систем и каскадов – прежде всего на механизмы регуляции экспрессии генов, изменения которой могут быть критическим этапом развития побочных эффектов [63].

Известно, что метаболический синдром – обратимое состояние при условиях раннего выявления и применения своевременной коррекции. Именно это определяет необходимость выявления первых проявлений, которые различаются при применении разных антипсихотиков у определенных пациентов. В этих случаях индивидуальный подход к каждому пациенту имеет критическое значение и диктует необходимость комплексного подхода, включающего лабораторную диагностику к оценке состояния каждого пациента, получающего антипсихотики. Перспективной представляется превентивная диагностика индивидуального риска как определенных метаболических нарушений, так и метаболического синдрома при применении антипсихотиков. Это диктует необходимость разработки специальных генетических панелей, включающих как гены, контролирующие пищевое поведение, так и гены липидного и углеводного обмена, на основании которых появилась бы возможность оценить риски определенных метаболических нарушений и назначить наиболее безопасный в этом отношении антипсихотик.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Гурович И.Я., Узбеков М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 3. – С. 80–83.
1. Gurovich I.Ya., Uzbekov M.G. K ponimaniyu biomarkerov psikhicheskikh rasstroistv // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2015. – № 3. – S. 80–83.
2. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert Opin Med Diagn. – 2013. – Vol. 7, No. 5. – P. 417–422.
2. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert Opin Med Diagn. – 2013. – Vol. 7, No. 5. – P. 417–422.
3. Schmitt A., Martins-de-Souza D., Akbarian S., Cassoli J.S., Ehrenreich H., Fischer A., Fonteh A., Gattaz W.F., Gawlik M., Gerlach M., Grünblatt E., Halene T., Hasan A., Hashimoto K., Kim Y.K., Kirchner S.K., Kornhuber J., Kraus T.F., Malchow B., Nascimento J.M., Rossner M., Schwarz M., Steiner J., Talib L., Thibaut F., Riederer P., Falkai P. Members of the WFSBP Task Force on Biological Markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for Biomarkers and Endophenotypes of Schizophrenia, Part III: Molecular Mechanisms // World J Biol Psychiatry. – 2017. – Aug. – Vol. 18, No. 5. – P. 330–356.
3. Schmitt A., Martins-de-Souza D., Akbarian S., Cassoli J.S., Ehrenreich H., Fischer A., Fonteh A., Gattaz W.F., Gawlik M., Gerlach M., Grünblatt E., Halene T., Hasan A., Hashimoto K., Kim Y.K., Kirchner S.K., Kornhuber J., Kraus T.F., Malchow B., Nascimento J.M., Rossner M., Schwarz M., Steiner J., Talib L., Thibaut F., Riederer P., Falkai P. Members of the WFSBP Task Force on Biological Markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for Biomarkers and Endophenotypes of Schizophrenia, Part III: Molecular Mechanisms // World J Biol Psychiatry. – 2017. – Aug. – Vol. 18, No. 5. – P. 330–356.
4. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Комплексная модель управления рисками развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14, № 11 (126). – С. 34–45.
4. Mazo G.E., Kibitov A.O. Kompleksnaya model' upravleniya riskami razvitiya metabolicheskikh narushenii pri ispol'zovanii atipichnykh antipsikhotikov // Psikhicheskoe zdorov'e. – 2016. – T. 14, No 11 (126). – S. 34–45.
5. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 2–13. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.
5. Kibitov A.O., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Farmakogeneticheskii podkhod k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti antipsikhoticheskoi farmakoterapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2017. – No 1. – S. 2–13. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.
6. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыхенский М.Я., Мосолов С.Н. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
6. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskii M.Ya., Mosolov S.N. Metabolicheskii sindrom u bol'nykh shizofreniei (obzor literatury) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2014. – No 3. – S. 8–14.
7. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – № 10. – С. 85–93.
7. Gorobets L.N., Mazo G.E. Neuroendokrinnye disfunktsii pri ispol'zovanii psikhofarmakoterapii: klinika, diagnostika, faktory riska i korrektsiya. // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2014. – No 10. – S. 85–93.
8. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 90–96.
8. Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. Metabolicheskie rasstroistva u bol'nykh shizofreniei v protsesse terapii atipichnymi antipsikhoticheskimi preparatami // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – T. 112, No 9. – S. 90–96.

9. Rojo L.E., Gaspar P.A., Silva H., Risco L., Arena P., Cubillos-Robles K., Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacol Res.* – 2015. – Nov. – Vol. 10, No. 1. – P. 74–85.
10. Cuerda C., Velasco C., Merchán-Naranjo J., García-Peris P., Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity // *Eur J Clin Nutr.* – 2014. – Feb. – Vol. 68, No. 2. – P. 146–152.
11. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
12. Hasan A., Falkai P., Möller H.J., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Thibaut F., Mosolov S. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *The World Journal of Biological Psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 2–44.
13. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладженский М.Я., Потанов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
14. Henderson D.C., Vincenzi B., An drea N.V., Ulloa M., Copeland P.M. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses // *Lancet Psychiatry.* – 2015. – May. – Vol. 2, No. 5. – P. 452–464.
15. Otaño L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.G. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* – 2013. – Vol. 6, No. 1. – P. 26–32.
16. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. 94–112.
17. Green M., Marder S., Glynn S. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51, No. 12. – P. 972–978.
18. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can J Psychiatry.* – 2006. – Jul. – Vol. 51, No. 8. – P. 480–491.
19. Dent R., Blackmore A., Peterson J., Habib R., Kay G.P., Gervais A., Taylor V., Wells G. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 6. – P. 368–389.
20. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review // *Expert Opin Drug Saf.* – 2015. – Jan. – Vol. 14, No. 1. – P. 73–96.
21. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Lobos C.A., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2010. – Nov. – Vol. 123, No. 2–3. – P. 225–233.
22. Malhotra N., Grover S., Chakrabarti S., Kulkarna P. Metabolic syndrome in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2013. – Vol. 35, No. 3. – P. 227–240.
23. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 14, No. 2. – P. 269–284.
24. Devlin A.M., Panagiotopoulos C. Metabolic side effects and pharmacogenetics of second-generation antipsychotics in children // *Pharmacogenomics.* – 2015. – Vol. 16, No. 9. – P. 981–996.
25. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action // *CNS Drugs.* – 2011. – Dec. 1. – Vol. 25, No. 12. – P. 1035–1059.
26. Müller D.J., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* – 2006. – Sep. – Vol. 7, No. 6. – P. 863–887.
27. Reynolds G.P., Hill M.J., Kirk S.L. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor and antipsychotic-induced weight gain – mechanisms and genetics // *J Psychopharmacol.* – 2006. – Jul. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 15–18.
28. Lett T.A., Wallace T.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Mol Psychiatry.* – 2012. – Mar. – Vol. 17, No. 3. – P. 242–266.
29. Brandl E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics // *Can J Psychiatry.* – 2014. – Vol. 59, No. 2. – P. 76–88.
30. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 144–150.
31. Ma X., Maimaitirexiat T., Zhang R., Gui X., Zhang W., Xu G., Hu G. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: A meta-analysis // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2014. – Vol. 18, No. 4. – P. 229–242.
32. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Nov. 1. – Vol. 25, No. 11. – P. 933–969.
33. Suetani R.J., Siskind D., Reichhold H., Kisely S. Genetic variants impacting metabolic outcomes among people on clozapine: a systematic review and meta-analysis // *Psychopharmacology (Berl).* – 2017. – Sep. 6. – Vol. 234, Issue 20. – P. 2989–3008.
34. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M., Robinson D.G., Fleischacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Kane J.M., Malhotra A.K., Correll C.U. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, Issue 6. – P. 1418–1437.
9. Rojo L.E., Gaspar P.A., Silva H., Risco L., Arena P., Cubillos-Robles K., Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacol Res.* – 2015. – Nov. – Vol. 10, No. 1. – P. 74–85.
10. Cuerda C., Velasco C., Merchán-Naranjo J., García-Peris P., Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity // *Eur J Clin Nutr.* – 2014. – Feb. – Vol. 68, No. 2. – P. 146–152.
11. Mosolov S.N., Kabanov S.O. Metabolicheskie narusheniya pri antipsikhoticheskoi terapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2008. – T. 13, № 2. – S. 162–172.
12. Hasan A., Falkai P., Möller H.J., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Thibaut F., Mosolov S. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *The World Journal of Biological Psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 2–44.
13. Mosolov S.N., Ryzkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
14. Henderson D.C., Vincenzi B., An drea N.V., Ulloa M., Copeland P.M. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses // *Lancet Psychiatry.* – 2015. – May. – Vol. 2, No. 5. – P. 452–464.
15. Otaño L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.G. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* – 2013. – Vol. 6, No. 1. – P. 26–32.
16. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. 94–112.
17. Green M., Marder S., Glynn S. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51, No. 12. – P. 972–978.
18. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can J Psychiatry.* – 2006. – Jul. – Vol. 51, No. 8. – P. 480–491.
19. Dent R., Blackmore A., Peterson J., Habib R., Kay G.P., Gervais A., Taylor V., Wells G. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 6. – P. 368–389.
20. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review // *Expert Opin Drug Saf.* – 2015. – Jan. – Vol. 14, No. 1. – P. 73–96.
21. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Lobos C.A., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2010. – Nov. – Vol. 123, No. 2–3. – P. 225–233.
22. Malhotra N., Grover S., Chakrabarti S., Kulkarna P. Metabolic syndrome in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2013. – Vol. 35, No. 3. – P. 227–240.
23. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 14, No. 2. – P. 269–284.
24. Devlin A.M., Panagiotopoulos C. Metabolic side effects and pharmacogenetics of second-generation antipsychotics in children // *Pharmacogenomics.* – 2015. – Vol. 16, No. 9. – P. 981–996.
25. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action // *CNS Drugs.* – 2011. – Dec. 1. – Vol. 25, No. 12. – P. 1035–1059.
26. Müller D.J., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* – 2006. – Sep. – Vol. 7, No. 6. – P. 863–887.
27. Reynolds G.P., Hill M.J., Kirk S.L. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor and antipsychotic-induced weight gain – mechanisms and genetics // *J Psychopharmacol.* – 2006. – Jul. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 15–18.
28. Lett T.A., Wallace T.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Mol Psychiatry.* – 2012. – Mar. – Vol. 17, No. 3. – P. 242–266.
29. Brandl E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics // *Can J Psychiatry.* – 2014. – Vol. 59, No. 2. – P. 76–88.
30. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 144–150.
31. Ma X., Maimaitirexiat T., Zhang R., Gui X., Zhang W., Xu G., Hu G. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: A meta-analysis // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2014. – Vol. 18, No. 4. – P. 229–242.
32. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Nov. 1. – Vol. 25, No. 11. – P. 933–969.
33. Suetani R.J., Siskind D., Reichhold H., Kisely S. Genetic variants impacting metabolic outcomes among people on clozapine: a systematic review and meta-analysis // *Psychopharmacology (Berl).* – 2017. – Sep. 6. – Vol. 234, Issue 20. – P. 2989–3008.
34. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M., Robinson D.G., Fleischacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Kane J.M., Malhotra A.K., Correll C.U. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, Issue 6. – P. 1418–1437.



35. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Apr. – Vol. 15, No. 6. – P. 869–884.
36. Ujike H., Nomura A., Morita Y., Morio A., Okahisa Y., Kotaka T., Kodama M., Ishihara T., Kuroda S. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Sep. – Vol. 69, No. 9. – P. 1416–1422.
37. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y.C., Tsai S.J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Jun. – Vol. 20, No. 6. – P. 359–366.
38. Lencz T., Robinson D.G., Napolitano B., Sevy S., Kane J.M., Goldman D., Malhotra A.K. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Sep. – Vol. 20, No. 9. – P. 569–572.
39. Houston J.P., Kohler J., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Ostbye K.M., Zhao F., Conley R.R., Poole Hoffmann V., Fijal B.A. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Aug. – Vol. 73, No. 8. – P. 1077–1086.
40. Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., Likhodi O., Zai C.C., Hahn M.K., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Feb. – Vol. 33, No. 1. – P. 11–17.
41. Yu W., De Hert M., Moons T., Claes S.J., Correll C.U., van Winkel R. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Apr. – Vol. 33, No. 2. – P. 186–192.
42. Jassim G., Fernø J., Theisen F.M., Haberhausen M., Christoforou A., Håvik B., Gebhardt S., Remschmidt H., Mehler-Wex C., Hebebrand J., Lehellard S., Steen V.M. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Jan. – Vol. 44, No. 1. – P. 15–20.
43. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Feb. – Vol. 33, No. 1. – P. 74–79.
44. Ellingrod V.L., Bishop J.R., Moline J., Lin Y.C., Miller D.D. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia // *Psychopharmacol Bull*. – 2007. – Vol. 40, No. 1. – P. 57–62.
45. Hong C.J., Chen T.T., Bai Y.M., Liou Y.J., Tsai S.J. Impact of apolipoprotein A5 (APOA5) polymorphisms on serum triglyceride levels in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Jan. – Vol. 13, No. 1. – P. 22–29.
46. de Leon J., Correa JC, Rúaño G, Windemuth A, Arranz MJ, Diaz FJ. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels // *Schizophr Res*. – 2008. – Jan. – Vol. 98, No. 1–3. – P. 40–46.
47. Diaz F.J., Meary A., Arranz M.J., Rúaño G, Windemuth A., de Leon J. Acetyl-coenzyme A carboxylase alpha gene variations may be associated with the direct effects of some antipsychotics on triglyceride levels // *Schizophr Res*. – 2009. – Dec. – Vol. 115, No. 2–3. – P. 136–140.
48. Smith R.C., Segman R.H., Golcer-Dubner T., Pavlov V., Lerer B. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia // *Pharmacogenomics J*. – 2008. – Jun. – Vol. 8, No. 3. – P. 228–236.
49. Liou Y.J., Tsai S.J., Wang Y.C., Bai Y.M., Hong C.J. Genetic variants of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) are associated with metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Jun. – Vol. 33, No. 3. – P. 313–318.
50. Laressergues E., Bert E., Duriez P., Hum D., Majd Z., Staels B., Cussac D. Does endoplasmic reticulum stress participate in APD-induced hepatic metabolic dysregulation? // *Neuropharmacology*. – 2012. – Feb. – Vol. 62, No. 2. – P. 784–796.
51. Yang L., Chen J., Li Y., Wang Y., Liang S., Shi Y., Shi S., Xu Y. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics // *World J Biol Psychiatry*. – 2016. – Apr. – Vol. 28. – P. 1–8.
52. Ozasa R., Okada T., Nadanaka S., Nagamine T., Zyryanova A., Harding H., Ron D., Mori K. The antipsychotic olanzapine induces apoptosis in insulin-secreting pancreatic  $\beta$  cells by blocking PERK-mediated translational attenuation // *Cell Struct Funct*. – 2013. – Vol. 38, No. 2. – P. 183–195.
53. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine // *Pharmacogenomics J*. – 2012. – Dec. – Vol. 12, No. 6. – P. 507–512.
54. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. GIPR gene polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia treated with olanzapine // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 27, No. 2. – P. 162–164.
55. Brandl E.J., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Zai C.C., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Mar. – Vol. 15, No. 4. – P. 423–431.
56. Ramsey T.L., Liu Q., Brennan M.D. Replication of SULT4A1-1 as a pharmacogenetic marker of olanzapine response and evidence of lower weight gain in the high response group // *Pharmacogenomics*. – 2014. – May. – Vol. 15, No. 7. – P. 933–939.
35. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Apr. – Vol. 15, No. 6. – P. 869–884.
36. Ujike H., Nomura A., Morita Y., Morio A., Okahisa Y., Kotaka T., Kodama M., Ishihara T., Kuroda S. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Sep. – Vol. 69, No. 9. – P. 1416–1422.
37. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y.C., Tsai S.J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Jun. – Vol. 20, No. 6. – P. 359–366.
38. Lencz T., Robinson D.G., Napolitano B., Sevy S., Kane J.M., Goldman D., Malhotra A.K. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Sep. – Vol. 20, No. 9. – P. 569–572.
39. Houston J.P., Kohler J., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Ostbye K.M., Zhao F., Conley R.R., Poole Hoffmann V., Fijal B.A. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Aug. – Vol. 73, No. 8. – P. 1077–1086.
40. Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., Likhodi O., Zai C.C., Hahn M.K., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Feb. – Vol. 33, No. 1. – P. 11–17.
41. Yu W., De Hert M., Moons T., Claes S.J., Correll C.U., van Winkel R. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Apr. – Vol. 33, No. 2. – P. 186–192.
42. Jassim G., Fernø J., Theisen F.M., Haberhausen M., Christoforou A., Håvik B., Gebhardt S., Remschmidt H., Mehler-Wex C., Hebebrand J., Lehellard S., Steen V.M. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Jan. – Vol. 44, No. 1. – P. 15–20.
43. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Feb. – Vol. 33, No. 1. – P. 74–79.
44. Ellingrod V.L., Bishop J.R., Moline J., Lin Y.C., Miller D.D. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia // *Psychopharmacol Bull*. – 2007. – Vol. 40, No. 1. – P. 57–62.
45. Hong C.J., Chen T.T., Bai Y.M., Liou Y.J., Tsai S.J. Impact of apolipoprotein A5 (APOA5) polymorphisms on serum triglyceride levels in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Jan. – Vol. 13, No. 1. – P. 22–29.
46. de Leon J., Correa JC, Rúaño G, Windemuth A, Arranz MJ, Diaz FJ. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels // *Schizophr Res*. – 2008. – Jan. – Vol. 98, No. 1–3. – P. 40–46.
47. Diaz F.J., Meary A., Arranz M.J., Rúaño G, Windemuth A., de Leon J. Acetyl-coenzyme A carboxylase alpha gene variations may be associated with the direct effects of some antipsychotics on triglyceride levels // *Schizophr Res*. – 2009. – Dec. – Vol. 115, No. 2–3. – P. 136–140.
48. Smith R.C., Segman R.H., Golcer-Dubner T., Pavlov V., Lerer B. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia // *Pharmacogenomics J*. – 2008. – Jun. – Vol. 8, No. 3. – P. 228–236.
49. Liou Y.J., Tsai S.J., Wang Y.C., Bai Y.M., Hong C.J. Genetic variants of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) are associated with metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Jun. – Vol. 33, No. 3. – P. 313–318.
50. Laressergues E., Bert E., Duriez P., Hum D., Majd Z., Staels B., Cussac D. Does endoplasmic reticulum stress participate in APD-induced hepatic metabolic dysregulation? // *Neuropharmacology*. – 2012. – Feb. – Vol. 62, No. 2. – P. 784–796.
51. Yang L., Chen J., Li Y., Wang Y., Liang S., Shi Y., Shi S., Xu Y. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics // *World J Biol Psychiatry*. – 2016. – Apr. – Vol. 28. – P. 1–8.
52. Ozasa R., Okada T., Nadanaka S., Nagamine T., Zyryanova A., Harding H., Ron D., Mori K. The antipsychotic olanzapine induces apoptosis in insulin-secreting pancreatic  $\beta$  cells by blocking PERK-mediated translational attenuation // *Cell Struct Funct*. – 2013. – Vol. 38, No. 2. – P. 183–195.
53. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine // *Pharmacogenomics J*. – 2012. – Dec. – Vol. 12, No. 6. – P. 507–512.
54. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. GIPR gene polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia treated with olanzapine // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 27, No. 2. – P. 162–164.
55. Brandl E.J., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Zai C.C., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Mar. – Vol. 15, No. 4. – P. 423–431.
56. Ramsey T.L., Liu Q., Brennan M.D. Replication of SULT4A1-1 as a pharmacogenetic marker of olanzapine response and evidence of lower weight gain in the high response group // *Pharmacogenomics*. – 2014. – May. – Vol. 15, No. 7. – P. 933–939.

57. Brandl E.J., Tiwari A.K., Lett T.A., Shaikh S.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain // *Hum Psychopharmacol.* – 2013. – Mar. – Vol. 28, No. 2. – P. 183–187.
58. Rúaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M., Windemuth A., de Leon J. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients // *Mol Psychiatry.* – 2007. – May. – Vol. 12, No. 5. – P. 474–482.
59. Gaysinskaya V.A., Karatayev O., Chang G.Q., Leibowitz S.F. Increased Caloric Intake after a High-Fat Preload: Relation to Circulating Triglycerides and Orexigenic Peptides // *Physiol Behav.* – 2007. – Vol. 91. – P. 142–153.
60. Rossi A., Cañas F., Fagiolini A., Larmo I., Levy P., Montes J.M., Papageorgiou G., Sturlason R., Zink M., Correll C.U. Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: Focus on ziprasidone // *Postgraduate Medicine.* – 2011. – Vol. 123. – P. 135–159.
61. Weiden P.J., Daniel D.G., Simpson G., Romano S.J. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone // *J of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 595–600.
62. Sárvári A.K., Veréb Z., Uray I.P., Fésüs L., Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro // *Biochem Biophys. Res Commun.* – 2014. – Aug. 8. – Vol. 450, No. 4. – P. 1383–1389.
63. Swathy B., Banerjee M. Understanding epigenetics of schizophrenia in the backdrop of its antipsychotic drug therapy // *Epigenomics.* – 2017. – May. – Vol. 9, No. 5. – P. 721–736.
57. Brandl E.J., Tiwari A.K., Lett T.A., Shaikh S.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain // *Hum Psychopharmacol.* – 2013. – Mar. – Vol. 28, No. 2. – P. 183–187.
58. Rúaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M., Windemuth A., de Leon J. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients // *Mol Psychiatry.* – 2007. – May. – Vol. 12, No. 5. – P. 474–482.
59. Gaysinskaya V.A., Karatayev O., Chang G.Q., Leibowitz S.F. Increased Caloric Intake after a High-Fat Preload: Relation to Circulating Triglycerides and Orexigenic Peptides // *Physiol Behav.* – 2007. – Vol. 91. – P. 142–153.
60. Rossi A., Cañas F., Fagiolini A., Larmo I., Levy P., Montes J.M., Papageorgiou G., Sturlason R., Zink M., Correll C.U. Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: Focus on ziprasidone // *Postgraduate Medicine.* – 2011. – Vol. 123. – P. 135–159.
61. Weiden P.J., Daniel D.G., Simpson G., Romano S.J. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone // *J of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 595–600.
62. Sárvári A.K., Veréb Z., Uray I.P., Fésüs L., Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro // *Biochem Biophys. Res Commun.* – 2014. – Aug. 8. – Vol. 450, No. 4. – P. 1383–1389.
63. Swathy B., Banerjee M. Understanding epigenetics of schizophrenia in the backdrop of its antipsychotic drug therapy // *Epigenomics.* – 2017. – May. – Vol. 9, No. 5. – P. 721–736.

---

## Genetic Markers of Metabolic Side-Effects Risks in Second-Generation Antipsychotic Therapy

G.E. Mazo<sup>1</sup>, A.O. Kibitov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Bekhterev's National medical research center of psychiatry and neurology, Ministry of health of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup> *Serb'sky's National medical research center of psychiatry and neurology, Ministry of health of Russian Federation, Moscow, Russia*

### SUMMARY:

The serious side-effects of second-generation antipsychotic (SGA) therapy are the metabolic disorders such as increase in body mass, obesity, disorders of carbohydrate and lipid metabolism (dyslipidemia, hyperglycemia, insulin resistance) and metabolic syndrome. The aim of our review was to analyze the current data about the risks markers of metabolic side-effects during SGA treatment. It was shown that the major role belongs to the genes responsible for the central control of eating behavior (hypothalamus, "reward"-system) and to the genes of (in-) direct "targets" of SGA. The genes of metabolic, endocrine and peripheral eating behavior systems play the modulate role. It is possible that the influence of the genetic systems of peripheral metabolic disorders (lipid and carbohydrate systems) is especially important in patients with high genetic risks of these disorders. In those cases SGA are the pharmacological "triggers" of risks leading to the rapid and severe clinical manifestation of metabolic disorders. It is obvious that the special genetic panels are necessary for the preventive diagnostics of individual metabolic side-effects risks of SGA treatment. The panels should include the genes of eating behavior, lipid and carbohydrate metabolism. These diagnostic procedures will clinically result in the possibility of the individual treatment with the safest SGA agent.

**KEY WORDS:** antipsychotics, genetics, pharmacogenetics, SGA, metabolic syndrome, genetic polymorphism

**CONTACT:** Contact: galina-mazo@yandex.ru

# Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве

А.Е. Конорева, С.Н. Мосолов

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава РФ. Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ.

Когнитивные изменения при биполярном аффективном расстройстве (БАР) являются предметом активного изучения последних десятилетий. В настоящей статье представлен обзор доказательных исследований, посвященных проблеме когнитивных нарушений при БАР, рассмотрена их вариабельность в зависимости от фазы и тяжести расстройства, воздействия лекарственной терапии, прежде всего стабилизаторов настроения, проанализированы возможные причины развития когнитивного дефицита. Нарушения исполнительных функций, функций внимания и долгосрочной памяти прослеживаются в течение всех фаз, включая как острые эпизоды мании или депрессии, так и периоды эутимии, что может указывать на особый генетически детерминированный нейрокогнитивный эндотип при БАР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биполярное аффективное расстройство, мания, депрессия, когнитивные нарушения, нормотимические препараты

**КОНТАКТ:** ae.konoreva@gmail.com

Биполярное аффективное расстройство (БАР) является рекуррентным, часто инвалидизирующим аффективным расстройством, проявления которого затрагивают аффективную и когнитивную сферы [1–3]. Признаки различных когнитивных изменений в течение БАР были описаны еще Э. Крепелиным в конце XIX века. Согласно последним данным, нарушения скорости обработки данных, функций внимания, памяти, долгосрочной памяти и исполнительных функций обнаружены во всех фазах, включая как острые эпизоды мании или депрессии, так и периоды эутимии, хотя и в более мягкой форме [3].

Вопрос существования нейрокогнитивных изменений при БАР в течение длительного времени был дискуссионным, спорными оставались и причины когнитивного дефицита: выдвигались предположения о негативном воздействии медикаментозного лечения, влиянии алкоголя, психоактивных веществ либо допускалась вероятность временных функциональных изменений. Также остается неясным, являются ли когнитивные нарушения следствием структурных дегенеративных изменений головного мозга, нейронтогенетическими особенностями или же они вторичны по отношению к фазным изменениям настроения [4]. Последние исследования подтверждают, что когнитивный дефицит не является вторичным по отношению к аффективному состоянию или лекарственной терапии, а представляет его сущность, будучи стойким компонентом болезни [5]. В большинстве работ выявляется наличие когнитивных нарушений у пациентов БАР в стадии ремиссии. Более того, сохраняющиеся изменения при отсутствии клинической симптоматики могут указывать на генетически детерминированный нейрокогнитивный эндотип. Ряд исследований подтвердили, что факт нарушений высших исполнительных функций и эксплицитной памяти у больных БАР можно отнести к эндотипу данного психического заболевания [4, 6].

Известно, что 84 % больных шизофренией, 58,3 % пациентов, имеющих психотический уровень униполярной депрессии, и 57,7 % пациентов с психотическим уровнем БАР обнаруживают выраженные изменения как минимум в двух когнитивных областях,

касающихся прежде всего способности к анализу и оценке ситуации [7]. Серия исследований подтверждает, что около 40 % больных БАР имеют нарушения в одной когнитивной сфере, у 30 % затрагивает как минимум две когнитивные области, в 22 % случаев дефицит очевиден в трех и более областях [8]. Следует заметить, что снижение когнитивного функционирования достаточно устойчиво и сравнительно независимо от аффективных колебаний [9]. Большинство исследований, посвященных когнитивной дисфункции при БАР в различных фазах заболевания, в том числе и в состоянии ремиссии, подтверждают наличие отчетливых отклонений от нормы основных когнитивных процессов на протяжении всех фаз с выраженным ухудшением в периоды острых состояний [3, 5]. Когнитивные тесты у больных БАР, находящихся в маниакальном, смешанном и депрессивном состояниях, продемонстрировали, что пациенты выполняли задания хуже, чем здоровые испытуемые, и это было особенно заметно по параметрам вербальной памяти и исполнительных функций [10]. Серия нейропсихологических исследований была посвящена сравнительному изучению когнитивных нарушений во время депрессивных фаз БАР и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), где были подтверждены схожие параметры дефицита внимания, памяти и исполнительных функций [11]. При этом пол, возраст, образование, фаза болезни, выраженность аффективной симптоматики и получаемые лекарственные препараты являлись значимыми искажающими факторами. Стоит также учесть, что на выполнение тестов оказывает влияние более чем один когнитивный процесс.

Таким образом, когнитивный дефицит при БАР служит важным аспектом психосоциального функционирования, а возможность восстановления когнитивных функций является важной терапевтической задачей [5]. Учитывая противоречивые данные, имеющиеся в современной литературе, можно говорить о необходимости систематизации накопившейся информации с учетом изучения различных сфер когнитивных нарушений у больных БАР в разные периоды заболевания.

## Оценка общих интеллектуальных функций

Наиболее полным, надежным и популярным тестом на оценку общих интеллектуальных функций является тест Векслера в его оригинальной или сокращенной версии (WAIS и WAIS-R) [12, 13]. По меньшей мере в четырех исследованиях по критериям WAIS сравнивались больные БАП в эутимии с группами контроля. Примером может служить исследование Coffman et al. (1990), в котором изучались пациенты в ремиссии, перенесшие в анамнезе психотические эпизоды [14]. Согласно этому исследованию статистической разницы в параметрах IQ между пациентами и здоровыми испытуемыми обнаружено не было. Другие исследования также подтвердили достаточно высокий уровень IQ у больных БАП в ремиссии, хотя в целом они набирали меньше баллов по большинству шкал [15].

В нескольких исследованиях использовали шкалу Векслера (WAIS) для сравнения общих интеллектуальных функций больных БАП и пациентов других диагностических групп [16]. Согласно исследованию Morice (1990), больные БАП в ремиссии и обострении в целом справлялись с тестовыми заданиями лучше, чем больные шизофренией [17]. Однако одно из исследований, посвященное сравнению больных в остром маниакальном состоянии и больных с обострением шизофрении, не продемонстрировало существенной разницы в результатах выполнения тестовых заданий [18]. Неоднократно проводились сравнительные исследования по оценке общих интеллектуальных функций в депрессивном состоянии у пациентов с БАП и РДР, где также не было отмечено существенных различий [19–21].

Наконец, в нескольких работах использовали Национальный тест на чтение для взрослых (NART (National Adult Reading Test)) для оценки преморбидного уровня интеллекта у больных БАП. В исследованиях Rubinsztein et al. (2000) не было найдено значимых различий между пациентами в состоянии эутимии и здоровыми испытуемыми [22]. Другие исследования получили схожие результаты, согласно которым больные БАП продемонстрировали достаточно высокий уровень выполнения тестовых заданий [23, 24].

## Оценка уровня внимания

Понятие внимания характеризуется рядом свойств, которые взаимодействуют и являются предпосылкой друг для друга. Эти свойства подразумевают способность удерживать ограниченное количество психических объектов в сознании в течение определенного времени (работа оперативной памяти), бдительность (способность идентифицировать конкретную цель среди нескольких стимулов) и возможность быстро переключать внимание. Несмотря на то что большинство нейropsychологических тестов в той или иной степени оценивают уровень внимания, существуют несколько шкал, предназначенных непосредственно для его оценки. К таким шкалам, например, относится тест непрерывной производительности (СРТ), который в первую очередь позволяет оценивать произвольное внимание [23]. Часто применяют тест Струпа (SCWT) и ассоциативный тест (Word Association Test) для оцен-

ки переключаемости внимания и способности быстро реагировать на изменение условий [25, 26].

Согласно исследованиям Addington (1997) и Docherty et al. (1996), больные БАП в состоянии ремиссии справлялись с нейropsychологическими тестами на произвольное внимание лучше, чем больные шизофренией в период ремиссии [27, 28]. Однако при сравнении той же группы пациентов БАП со здоровыми испытуемыми показатели были ниже, хотя и не достигли статистической значимости [27, 28]. Два других исследования продемонстрировали схожие результаты, в которых подтверждалось ухудшение параметров внимания у больных БАП в эутимном периоде по сравнению с пациентами группы контроля [29, 30]. В то же время в исследовании McGrath et al. (1997) были получены противоречащие данные, в соответствии с которыми больные БАП в ремиссии и здоровые испытуемые имели схожие показатели [31].

Сравнительное изучение больных БАП в стадии обострения обнаружило существенное ухудшение параметров произвольного внимания. Например, больные в маниакальном состоянии продемонстрировали схожий уровень показателей при тестировании непрерывной производительности и в тесте Струпа, как и больные шизофренией [32]. Такие же результаты были отмечены при сравнении больных шизофренией и БАП в период ремиссии: по данным теста Струпа и ассоциативного теста группа аффективных пациентов имела отчетливое преимущество [33]. При этом сравнение больных БАП в депрессивной фазе и пациентов группы контроля продемонстрировало, что ответы на тестовые задания характеризовались большим количеством ошибок [34]. Больные БАП в депрессивной фазе обнаружили также более выраженный уровень когнитивного снижения, чем больные РДР [34].

## Оценка уровня обучения и памяти

Обучение и память включают целый ряд процессов, в том числе концентрацию внимания, кодирование информации и способность к распределению усилий. Для оценки функций памяти, как правило, используются Калифорнийский тест вербального научения (CVLT), тест Рея на слухоречевое заучивание (RAVLT) и Векслерская шкала памяти (WMS) [4, 35–38].

Большинство исследователей сходятся в том, что ухудшение памяти присутствует уже с ранних этапов болезни, наблюдается дефицит оперативной и, в частности, пространственной памяти. Несколько исследователей подчеркивают дефицит эксплицитной памяти, особенно семантической и эпизодической памяти, вербального научения, что характерно для БАП обоих типов [4, 24]. Вышеописанные нарушения обнаруживаются в разные периоды БАП, будь то обострение или ремиссия, а наличие психотической симптоматики существенно снижает производительность тестовых заданий. Пациенты на начальной стадии БАП демонстрируют более высокие результаты в параметрах немедленного и отсроченного свободного воспроизведения по сравнению с больными на более поздней стадии заболевания [39]. Другое клиническое исследование также представило данные



групп больных БАР на начальной и поздней стадиях заболевания, сравнивая их с аналогичными периодами у больных шизофренией. Пациенты на начальных этапах демонстрировали более высокие результаты когнитивного тестирования [40]. Было также продемонстрировано, что показатели отсроченного свободного воспроизведения ниже у пациентов БАР по сравнению со здоровыми испытуемыми [15].

Обобщая проанализированные данные, можно заключить, что вне зависимости от фазы БАР наблюдается существенный дефицит в освоении новой информации. Несмотря на некоторые противоречия, можно предполагать, что снижение внимания и концентрации происходит вследствие нарушения акустического процессинга, приводя к ухудшению переработки информации и способности к обучению [41, 42].

## Оценка высших исполнительных функций

Исполнительная система вовлечена в процесс планирования деятельности, принятия решений, оценки и изменения ошибочных суждений, решение технически сложных задач или ситуаций, требующих преодоления сформированных привычек и навыков. У пациентов с БАР логическое мышление следует рассматривать отдельно от остальных исполнительных функций, поскольку оно в большей мере опирается на вербальные и лингвистические навыки [5].

Для оценки высших исполнительных функций, как правило, применяют Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test (WCST)), тест словесных ассоциаций (Controlled Word Association Test (CWAT)) и ряд других тестов, направленных на формирование словесных ассоциаций [43].

Интересное исследование было проведено Rubinsztein et al. (2000). В нем сравнивались больные БАР в эутичном периоде и здоровые испытуемые [22]. По результатам этого исследования статистической разницы в выполнении тестовых задач не было обнаружено, однако у пациентов БАР время, затраченное на решение большинства заданий, оказалось значительно больше. Впоследствии еще несколько схожих исследований подтвердили, что при качественном исполнении тестовых заданий больным БАР требуется существенно больше времени, чем здоровым испытуемым [16, 44]. Что касается больных в маниакальной фазе, то их производительность также была заметно хуже в сравнении с группой здоровых добровольцев [14, 45].

В ряде исследований проводилось сравнение когнитивных функций больных БАР в ремиссии, больных шизофренией и здоровых испытуемых с использованием психологических тестов вербальной беглости и Бостонского теста наименований (BNT) [20, 28]. Качество исполнения тестовых заданий больными БАР оказалось ниже, чем в группе контроля, но при этом по числу правильных ответов превосходило группу больных шизофренией. При использовании батареи тестов Халстеда было обнаружено ухудшение показателей у пациентов БАР в депрессивной фазе по сравнению с больными РДР и участниками группы

контроля [46]. Кроме того, в оценке когнитивных функций выявлялись роль и влияние возраста: пациенты БАР старше 40 лет допускали большее количество ошибок, чем более молодые пациенты с биполярной или униполярной депрессией [46].

Исследования, включающие пациентов БАР в маниакальной фазе и больных шизофренией, выявили больше персеверативных ошибок в Висконсинском тесте сортировки карточек, чем у здоровых испытуемых. При этом когнитивные нарушения были более очевидны у больных шизофренией, чем у пациентов БАР в маниакальной фазе [17, 47–49]. При повторном анализе по мере редукции маниакальной симптоматики было обнаружено достоверное улучшение показателей вербальной беглости у больных БАР по сравнению с больными шизофренией. Персеверативные ошибки встречались так же часто, как и прежде, что может характеризовать эти расстройства как стойкий компонент заболевания. Исследование McGrath et al. (1997), в котором оценивались высшие исполнительные функции у нескольких групп больных, в том числе и у больных БАР в маниакальной фазе, продемонстрировало схожие результаты [31].

## Влияние лекарственной терапии на когнитивные функции у больных БАР

При лечении БАР преимущественно применяются нормотимические препараты, а также антипсихотические лекарственные средства и антидепрессанты [1, 2]. В периоды купирования острой симптоматики часто используются бензодиазепиновые анксиолитики. При этом действие препаратов является существенным искажающим фактором при оценке когнитивных функций у больных БАР в различных фазах. Доказано, что ряд препаратов (к примеру, бензотропин), антипсихотики первого поколения и бензодиазепины оказывают негативное влияние на процессы оперативной памяти и скорости обработки информации [50, 51]. Противоречивые данные существуют об эффекте солей лития. В части публикаций указывается на его нейропротективные свойства, в то время как в других работах подтверждается его нейротоксическое действие, особенно при длительном использовании, а также при назначении в комбинации с антипсихотиками [52, 53]. Несмотря на обнаруженные нейропротективные свойства солей лития с усилением синаптической пластичности, в настоящее время недостаточно данных о способности этих препаратов улучшать когнитивные функции. Напротив, кратковременные нейротоксические эффекты были отмечены как у здоровых добровольцев, так и у пациентов БАР в периоды эутимии на фоне приема этих препаратов и преимущественно были связаны с очерченным дефицитом кратковременной памяти, моторной функции, вербальной и ассоциативной беглости [51]. По данным мета-анализа Wingo A. и Harvey P. (2009), соли лития у больных с БАР в стадии ремиссии снижают способность к запоминанию информации, функции вербального научения и творческие способности, а на функции внимания, зрительной памяти и скорости об-

работки информации статистически значимого влияния не оказывают [54, 55]. В клинической практике это проявляется частыми жалобами пациентов на трудности в сосредоточении, медлительностью и снижением творческих способностей во время длительного приема препаратов лития. Вышеописанная симптоматика отчасти была описана еще Arnold O. (1974) под названием феномена «автоматического существования» [56]. Подобные неблагоприятные когнитивные эффекты с большой вероятностью снижают комплаенс, однако их выраженность считается несущественной, чтобы ставить вопрос о прекращении терапии [53]. Большинство исследователей сходятся в том, что негативные когнитивные эффекты, которые встречаются при терапии препаратами лития, являются временными и редуцируются после прекращения приема препарата либо при переключении на другой нормотимик.

Вальпроаты и карбамазепин оказывают относительно слабое или кратковременное нейротоксическое действие, сказывающееся на функциях памяти и внимания, в то время как ламотриджин находится среди препаратов с наиболее щадящим воздействием на когнитивную сферу [57].

Большинство работ, посвященных воздействию антиконвульсантов на когнитивные функции, было проведено на выборке больных эпилепсией, тогда как подобных исследований у пациентов БАР в эутичном периоде не проводилось. В ретроспективном исследовании Khan et al. (2004) оценивался когнитивный профиль пациентов БАР I типа на фоне монотерапии ламотриджином на этапе редукции маниакальной и депрессивной симптоматики [58]. В ходе исследования было продемонстрировано улучшение показателей памяти, внимания, уровня суждений, времени ассоциативных реакций, вне зависимости от исходной фазы заболевания [58].

Что касается нейролептической терапии, то существуют исследования, подтверждающие негативное влияние антипсихотиков на способность удерживать внимание и скорость зрительно-моторного восприятия, а также доказывающие ухудшение параметров высших исполнительных функций, например вербального научения, опознающей памяти и семантической беглости [51, 54, 59, 60]. В тестах на вербальную беглость, например, HSCT, SWCT и COWA, терапия антипсихотиками была ассоциирована не с увеличением количества ошибок в тестовых заданиях, а с общим замедлением скорости выполнения заданий [61]. В исследовании CATIE оценивались когнитивные функции больных шизофренией в ремиссии на фоне длительного приема антипсихотиков первого и второго поколений (от 2 до 18 месяцев) [62]. При использовании антипсихотиков второго поколения существенного ухудшения когнитивных функций обнаружено не было [63]. Проведенные небольшие открытые исследования подтверждают вышеописанные наблюдения [64].

В целом применяемые при БАР психофармакологические средства могут временно усугублять имеющийся нейрокогнитивный дефицит, особенно способность к удерживанию внимания и скорость психомоторных реакций. Эти эффекты недолговечны и, как правило, исчезают после прекращения приема препарата либо после его замены. Представляет

большую сложность дифференцировать ухудшение когнитивных функций на фоне приема лекарственных препаратов от тех, которые происходят в результате заболевания как такового.

## **Влияние психотической симптоматики на когнитивные функции**

Присутствие психотических симптомов у больных БАР оказывает значительное негативное влияние на когнитивные функции, более того, выраженность некоторых сфер когнитивного ухудшения была сопоставима с таковой у больных шизофренией [6, 10, 65]. Например, параметры памяти и исполнительных функций сопоставимо страдают в периоды психотических состояний как при БАР, так и при шизофрении, хотя частично и восстанавливаются после редукции психотического эпизода [10]. По оценке быстроты мышления, исполнительного контроля и образования понятий пациенты с БАР превосходили больных шизофренией. Наличие психотической симптоматики в анамнезе предполагает существенное ухудшение когнитивного функционирования, в особенности это касается параметров исполнительных функций, вербальной и пространственной памяти [33]. Однако, согласно результатам других исследований, разница в показателях внимания и визуальной памяти между больными БАР с психотическими эпизодами в анамнезе и без них была незначительной [6]. Вполне вероятно, что разница когнитивных параметров у психотических и непсихотических пациентов с БАР также зависит от более раннего начала болезни и использования медикаментозных препаратов, а не от наличия психоза как такового.

## **Влияние аффективной симптоматики на когнитивные функции**

Большинство исследователей подтверждают, что в заданиях на вербальную память, исполнительные функции (планирование/оценка) и рабочую память наличие психотических симптомов в фазе БАР ассоциировано со снижением когнитивных функций. Паттерны когнитивных нарушений в аффективных фазах сопоставимы с таковыми в периоде эутимии, но являются более выраженными.

Ряд исследований позволяет предположить, что маниакальные симптомы скорее связаны с расстройством контроля над побуждениями и ухудшением исполнительных функций, а биполярная депрессия – с нарушениями внимания и снижением скорости обработки информации [14, 17]. Дефицит вербальной беглости, словесного запоминания и моторных навыков обнаруживается в обеих фазах. Доказано, что существует значительный дефицит когнитивного функционирования во всех фазах БАР, включая ремиссию. Несколько проведенных мета-анализов свидетельствуют об ухудшении выполнения нейропсихологических тестов на вербальное обучение и память в периоды эутимии [5, 47]. Во время маниакального или смешан-

ного эпизода обнаруживается дополнительное снижение параметров вербального обучения, в то время как пациенты в депрессивном состоянии демонстрируют ухудшение в отношении фонетической беглости. Мета-анализ, включающий 31 источник, в котором оцениваются сравнительные параметры по четырем специфическим тестам (тест вербального обучения, тест связи чисел, цифровой ряд, Висконсинский тест сортировки карточек), продемонстрировал устойчивый когнитивный дефицит у больных БАР в состоянии ремиссии с поправкой на возраст, пол и показатель IQ [47].

Пациенты, перенесшие единственный аффективный эпизод БАР, обычно демонстрируют обширное снижение когнитивных функций, сопоставимое с показателями пациентов, перенесших несколько аффективных эпизодов [47]. В сравнении с предыдущими исследованиями данный мета-анализ, посвященный исследованиям взрослых больных с первой аффективной фазой, демонстрирует более умеренный уровень когнитивных нарушений, что, по-видимому, отражает тенденцию к постепенному ухудшению когнитивных функций по мере прогрессирования заболевания [47]. Ухудшение показателей вербальной памяти непосредственно связано с количеством предшествующих маниакальных эпизодов и длительностью заболевания в целом [64].

В период мании или смешанного состояния преобладают нарушения внимания, вербального научения, свободного воспроизведения слов, скорости распознавания букв, семантической беглости, исполнительных функций [45], а в период депрессии обнаруживаются преимущественно нарушения внимания, вербальной памяти, фонетической беглости и исполнительных функций [65]. В период эутимии когнитивные нарушения в большей степени характеризуются снижением акустического и зрительного внимания, зрительного восприятия, рабочей памяти и исполнительных функций. В целом больные в маниакальном или депрессивном состоянии имеют значительно более слабые показатели вербальной памяти, чем пациенты в ремиссии.

## **Причины когнитивного дефицита у больных БАР**

Наиболее вероятное объяснение когнитивного дефицита заключается в наличии нейробиологической дисфункции, а также нарушений естественного развития функций мозга [66]. Когнитивный дефицит у больных БАР является не просто следствием аффективной симптоматики или медикаментозной терапии, но и отражает преморбидные особенности развития [66]. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные ряда специальных исследований, таких как близнецовые исследования, ретроспективный анализ преморбидного функционирования, а также психологическое исследование клинически здоровых родственников больных БАР. Близнецовый метод позволяет выяснить и проанализировать когнитивные различия в близнецовой паре, которые могут быть отнесены к следствию аффективного расстройства. Примером может служить исследование Gourvitch et al. (1999),

в котором проводилось нейропсихологическое тестирование монозиготных близнецов, дискордантных по БАР [67]. Нарушения памяти были выявлены в обеих группах близнецов (тест Векслера (WMS) и тест Калифорнийского словесного обучения) [4]. Однако близнецы, страдающие БАР, показали худшие результаты, чем их клинически здоровые сиблинги. Если у первых отмечались нарушения функции распознавания и воспроизведения, то у вторых – только изменения функции воспроизведения [4].

Ретроспективные исследования типа случай-контроль предполагают наличие нейроонтогенетических предвестников при аффективных расстройствах. Crow et al. (1994) в своем исследовании продемонстрировали, что лица, имеющие в анамнезе аффективные психозы, по сравнению со здоровыми из той же когорты новорожденных, нередко обнаруживают преморбидный дефицит двигательной и интеллектуальной активности [68]. Sigurdsson et al. (1999) наблюдали запаздывание языкового, социального и двигательного развития у больных БАР [69]. В проспективном исследовании Hellgren et al. (1994), включавшем 56 подростков, у которых наблюдалась задержка развития в возрасте 6 лет, впоследствии обнаружилось возрастающее число психических расстройств (в частности, БАР и РДР) по сравнению с участниками группы контроля из той же когорты [70].

Проведены несколько исследований когнитивных функций у ближайших родственников больных БАР. Например, Keri et al. продемонстрировали, что клинически здоровые родственники больных БАР в отличие от участников группы контроля имели сложности словесного воспроизведения [3]. Пациенты БАР в эутимном периоде и их ближайшие клинически здоровые родственники обнаружили слабые показатели в исполнении теста Струпа и Висконсинского теста сортировки карточек [71]. Результаты тестирования исполнительных функций и уровня интеллекта у детей 8–12 лет, у которых хотя бы один из родителей страдал БАР, оказались ниже, чем у детей с психически здоровыми родителями [72]. Однако исследования Kremen et al. (2003) и ряде других не были подтверждены вышеописанные когнитивные изменения у ближайших родственников, что оставляет научную дискуссию по этому вопросу открытой [9].

Можно заключить, что когнитивный дефицит при БАР очевиден во время эпизодов мании или депрессии и частично редуцируется во время ремиссии. Показатели кратковременной и вербальной памяти остаются измененными и в эутимии в течение длительного времени, что дает возможность предположить связь этих параметров со структурными изменениями мозга. Эмоциональные и когнитивные нарушения при БАР могут быть результатом длительных функциональных изменений в нейрональных сетях, участвующих в процессе формирования эмоций и когнитивных функций [73]. Эти функциональные нарушения имеют нейроонтогенетическую и, вероятно, генетическую этиологию. Дальнейшие исследования структуры и динамики когнитивного дефицита у больных БАР должны позволить в ближайшем будущем глубже понять природу заболевания и подойти к разработке новых, более эффективных методов его терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 3–12.
2. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: Диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс информ, 2008. – С. 10–13.
3. Kurtz M., Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state // Neuropsychology. – 2009. Vol. 23, No. 5. – P. 551–562.
4. Savitz J., Solms M., Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion // Bipolar Disord. – 2005. – Vol. 7. – P. 216–235.
5. Tsitsipa and Fountoulakis. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data // Ann Gen Psychiatry. – 2015. – Vol. 14. – P. 42.
6. Bearden C., Glahn D., Monkul S. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features // J Psychiatr Res. – 2006. – Vol. 40, No. 1. – P. 47–58.
7. Reichenberg A., Harvey P., Bowie C. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35, No. 5. – P. 1022–1029.
8. Martino D., Strejilevich S., Scapola M. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder // J Affect Disord. – 2008. – Vol. 109, No. 1–2. – P. 149–156.
9. Kremen W., Faraone S., Seidman L. Neuropsychological risk factors for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands // Psychiatry Res. – 1998. – Vol. 79. – P. 227–240.
10. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia // Eur Neuropsychopharmacol: J Eur Coll Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 158–168.
11. Post R., Fleming J., Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders // J Psychiatr Res. – 2012. – Vol. 46, No. 5. – P. 561–573.
12. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // J Psychol. – 1945. – Vol. 19. – P. 87–95.
13. Wechsler D. Manual For the Wechsler Adult Intelligence Scale. – New York: Psychological Corporation, 1955.
14. Coffman J., Bornstein R. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder // Biological Psychiatry. – 1990. – Vol. 27. – P. 1188–1196.
15. Czobor P., Jaeger J., Berns S. Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia // Bipolar Disord. – 2007. – Vol. 9, No. 1–2. – P. 71–92.
16. Volkert J., Kopf J., Kazmaier J., Glaser F., Zierhut K.C., Schiele M.A. et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 192–202.
17. Morice R. Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. // Br. J. Psychiatry. – 1990. – Vol. 157. – P. 50–54.
18. Mojtabei R., Bromet E.J., Harvey. Neuropsychological differences between first admission schizophrenia and psychotic affective disorders // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 1453–1460.
19. Abrams R., Redfield J. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease // Br J Psychiatry. – 1981. – Vol. 139. – P. 190–194.
20. Goldberg J., Burdick K. Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2008. – P. 137–158.
21. Gualtieri C., Morgan D. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, No. 7. – P. 1122–1130.
22. Rubinsztein J., Micahel A. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder // Psych Med. – 2000. – Vol. 30. – P. 1025–1036.
23. Murphy F.C., Sahakian B.J. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // Psychol Med. – 1999. – Vol. 29. – P. 1307–1321.
24. Sweeney J.A., Kmiec J.A., Kupfer D.J. Neuropsychological impairments in Bipolar and Unipolar mood disorders on the neurocognitive battery // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 48. – P. 674–685.
25. Golden C.J., Stroop Colour and Word Test. A Manual for Clinical and Experimental Uses. – Stoelting, Wood Dale, 1978.
26. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions // J Exp Psychol. – 1935. – Vol. 18. – P. 643–661.
27. Addington J., Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder // Schizophr Res. – 1997. – Vol. 23. – P. 197–204.
28. Docherty N.M., Hawkins K.A., Hoffman R.E. Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia // J Abnorm Psychol. – 1996. – Vol. 105. – P. 212–219.
29. Ali S.O., Denicoff K.D., Altshuler L.L., Hauser. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance in neuroanatomic structures in Bipolar disorder // Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol. – 2000. – Vol. 13. – P. 20–28.
30. Jones B.P., Duncan C.C., Mirsky A.F. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder // Neuropsychology. – 1994. – Vol. 8. – P. 55–64.
1. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Klinicheskie rekomendatsii po terapii depressii pri bipolar-nom rasstroistve // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2007. – No. 3. – S. 3–12.
2. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: Diagnostika i terapiya. – M.: MEDpress inform, 2008. – S. 10–13.
3. Kurtz M., Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state // Neuropsychology. – 2009. Vol. 23, No. 5. – P. 551–562.
4. Savitz J., Solms M., Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion // Bipolar Disord. – 2005. – Vol. 7. – P. 216–235.
5. Tsitsipa and Fountoulakis. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data // Ann Gen Psychiatry. – 2015. – Vol. 14. – P. 42.
6. Bearden C., Glahn D., Monkul S. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features // J Psychiatr Res. – 2006. – Vol. 40, No. 1. – P. 47–58.
7. Reichenberg A., Harvey P., Bowie C. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35, No. 5. – P. 1022–1029.
8. Martino D., Strejilevich S., Scapola M. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder // J Affect Disord. – 2008. – Vol. 109, No. 1–2. – P. 149–156.
9. Kremen W., Faraone S., Seidman L. Neuropsychological risk factors for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands // Psychiatry Res. – 1998. – Vol. 79. – P. 227–240.
10. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia // Eur Neuropsychopharmacol: J Eur Coll Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 158–168.
11. Post R., Fleming J., Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders // J Psychiatr Res. – 2012. – Vol. 46, No. 5. – P. 561–573.
12. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // J Psychol. – 1945. – Vol. 19. – P. 87–95.
13. Wechsler D. Manual For the Wechsler Adult Intelligence Scale. – New York: Psychological Corporation, 1955.
14. Coffman J., Bornstein R. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder // Biological Psychiatry. – 1990. – Vol. 27. – P. 1188–1196.
15. Czobor P., Jaeger J., Berns S. Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia // Bipolar Disord. – 2007. – Vol. 9, No. 1–2. – P. 71–92.
16. Volkert J., Kopf J., Kazmaier J., Glaser F., Zierhut K.C., Schiele M.A. et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 192–202.
17. Morice R. Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. // Br. J. Psychiatry. – 1990. – Vol. 157. – P. 50–54.
18. Mojtabei R., Bromet E.J., Harvey. Neuropsychological differences between first admission schizophrenia and psychotic affective disorders // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 1453–1460.
19. Abrams R., Redfield J. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease // Br J Psychiatry. – 1981. – Vol. 139. – P. 190–194.
20. Goldberg J., Burdick K. Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2008. – P. 137–158.
21. Gualtieri C., Morgan D. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, No. 7. – P. 1122–1130.
22. Rubinsztein J., Micahel A. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder // Psych Med. – 2000. – Vol. 30. – P. 1025–1036.
23. Murphy F.C., Sahakian B.J. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // Psychol Med. – 1999. – Vol. 29. – P. 1307–1321.
24. Sweeney J.A., Kmiec J.A., Kupfer D.J. Neuropsychological impairments in Bipolar and Unipolar mood disorders on the neurocognitive battery // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 48. – P. 674–685.
25. Golden C.J., Stroop Colour and Word Test. A Manual for Clinical and Experimental Uses. – Stoelting, Wood Dale, 1978.
26. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions // J Exp Psychol. – 1935. – Vol. 18. – P. 643–661.
27. Addington J., Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder // Schizophr Res. – 1997. – Vol. 23. – P. 197–204.
28. Docherty N.M., Hawkins K.A., Hoffman R.E. Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia // J Abnorm Psychol. – 1996. – Vol. 105. – P. 212–219.
29. Ali S.O., Denicoff K.D., Altshuler L.L., Hauser. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance in neuroanatomic structures in Bipolar disorder // Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol. – 2000. – Vol. 13. – P. 20–28.
30. Jones B.P., Duncan C.C., Mirsky A.F. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder // Neuropsychology. – 1994. – Vol. 8. – P. 55–64.



31. McGrath J, Scheldt S, Welham J. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases // *Schizophr Res.* – 1997. – Vol. 26. – P. 127–137.
32. Strauss M.E., Bohannon W.E., Stephens J.H. Perceptual span in schizophrenia and affective disorders // *J Nervous Ment Dis.* – 1984. – Vol. 172. – P. 431–435.
33. Krabbendam L., Honig A., Weisman J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission // *Acta Psychiatr Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P. 274–280.
34. Brand N., Jolles J. Information processing in depression and anxiety // *Psychol Med.* – 1987. – Vol. 17. – P. 145–153.
35. Delis D.C., Kramer J.H. The California Verbal Learning Test. – New York: Psychological Corporation, 1987.
36. Dixon T., Kravariti E., Frith C. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness // *Psychol Med.* – 2004. – Vol. 34, No. 5. – P. 811–821.
37. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d' ephalopathie traumatique // *Arch Psychol.* – 1964. – Vol. 28. – P. 286–340.
38. Wechsler D. Wechsler Memory Scale Revised. – New York: Psychological Corporation, 1987.
39. Chaves O., Lombardo L., Bearden C. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study // *Bipolar Disord.* – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 118–123.
40. Santos J., Aparicio A., Bagney A. A 5-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16, No. 7. – P. 722–731.
41. Arts B., Jabben N., Krabbendam L. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives // *Psychol Med.* – 2008. – Vol. 38, No. 6. – P. 771–785.
42. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 113, No. 1–2. – P. 1–20.
43. Heaton R.K. Wisconsin Card Sorting Test Manual. – Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
44. Zubieta J., Huguélet P., O'Neil R. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder // *Psychiatry Res.* – 2001. – Vol. 102. – P. 9–20.
45. Ryan K., Vederman A., McFadden E. Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2012. – Vol. 14, No. 5. – P. 527–536.
46. Savard R.J., Rey A.C., Post R.M. Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders. Relationship to age and phase of illness // *J Nervous Ment Dis.* – 1980. – Vol. 168. – P. 297–304.
47. Bourne C, Bilderbeck A, Drennan R, Atkinson. Verbal learning impairment in euthymic bipolar disorder: BDI v BDII // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 182. – P. 95–100.
48. Czepliewski L., Massuda R., Goi P. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: a new perspective // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 169–175.
49. Caletti E., Paoli R., Fiorentini A. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 661.
50. Mintzer MZ, Griffiths RR. Lorazepam and scopolamine: a single-dose comparison of effects on human memory and attentional processes // *Exp Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 11. – P. 56–72.
51. Bilder R., Goldman R., Volavka J. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1018–1028.
52. Forlenza O., De-Paula V., Diniz B. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders // *CS Chem Neurosci.* – 2014. – Vol. 18, No. 5(6). – P. 443–450.
53. Frangou S., Donaldson S., Hadjulis M. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates // *Biol Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58, No. 11. – P. 859–864.
54. Harvey P., Keefe R. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 176–184.
55. Wingo A., Wingo T. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, No. 11. – P. 1588–1597.
56. Arnold O.H. Beobachtungen zum "automatenhaften Dasein" unter Lithium-langzeit-Therapie // *Arzneimittel Forsh.* – 1974. – Bd. 34. – S. 1125–1127.
57. Martinez-Aran A., Scott J., Colom F., Torrent C. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, No. 7. – P. 1017–1023.
58. Khan A., Ginsberg L., Asnis G. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1483–1490.
59. Altshuler L., Ventura J., van Gorp W. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, No. 8. – P. 560–569.
60. King D. Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1994. – Vol. 380. – P. 53–58.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

61. van Gorp W., Altshuler L., Theberge D. Declarative and procedural memory in bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, No. 4. – P. 525–531.
62. Keefe R., Bilder R., Davis S. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64. – P. 633–647.
63. Lindenmayer J., Khan A., Iskander A. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 368–379.
64. Reinares M., Martinez-Aran M., Colom F. Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients // *Actas Esp Psiquiatr*. – 2000. – Vol. 28. – P. 231–238.
65. Lopez-Jaramillo C., Lopera-Vasquez J., Gallo A., Ospina. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12, No. 5. – P. 557–567.
66. Holmes M., Erickson K., Luckenbaugh D. A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10, No. 7. – P. 806–815.
67. Gourovitch M.L., Torrey E.F. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45. – P. 639–646.
68. Crow T., Done D., Sacker A. Neurological abnormality in children who develop psychosis in adulthood // *Schiz Res*. – 1994. – Vol. 11. – P. 96.
69. Sigurdsson E., Fombonne E., Sayal K. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder // *Br J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 175. – P. 121–127.
70. Hellgren L., Gillberg I., Bagenholm A. Children with deficits in attention, motor control and perception (DAMP) almost grown up: psychiatric and personality disorders at age 16 years // *J Child Psychol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 35. – P. 1255–1271.
71. Zalla T., Joyce C., Szoke A. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2004. – Vol. 121. – P. 207–217.
72. Gilvarry C., Takei N., Russell A. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first degree relatives // *Schiz Res*. – 2000. – Vol. 41. – P. 417–429.
73. Quraishi S., Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – Vol. 72. – P. 209–226.

## Cognitive Impairment in Bipolar Affective Disorder

A.E. Konoreva, S.N. Mosolov

*National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia*

### SUMMARY:

Cognitive changes in bipolar disorder (BD) have been actively studied for the last decades. This article provides an overview of evidence-based research of cognitive impairment in BD, contains analysis of its variability which depends on the stage and severity of the disorder. Various medication effects, primarily mood stabilizers were analyzed; the possible causes of cognitive deficit were examined. Impairment of executive functions, attention and long-term memory could be traced throughout all the phases, including both acute episodes of mania or depression and periods of euthymia. These features may indicate special, genetically determined, neurocognitive endophenotype for BD.

**KEY WORDS:** bipolar affective disorder, mania, depression, cognitive disorders, mood stabilizers

**CONTACT:** ae.konoreva@gmail.com

# Взаимосвязь депрессии и антидофаминергических побочных эффектов амбулаторной антипсихотической терапии при шизофрении

Н.Н. Петрова

Кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ.

**Актуальность.** В настоящее время депрессию рассматривают как один из наиболее часто встречающихся симптомов у больных шизофренией, который можно наблюдать на всех этапах ее течения. Сохраняет актуальность изучение факторов, влияющих на развитие аффективных нарушений при шизофрении, в том числе взаимосвязи постшизофренической депрессии и побочных эффектов антипсихотиков.

**Материал и методы.** На этапе ремиссии было обследовано 50 больных параноидной шизофренией, получавших на момент включения в исследование монотерапию антипсихотиком в течение не менее двух недель. Группы сравнения формировались в зависимости от вида антипсихотической терапии и были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Исследование проводили с использованием шкалы для оценки аномальных непроизвольных движений (AIMS), шкалы для оценки экстрапирамидных эффектов Симпсона – Ангуса (SAS), шкалы акатизии Барнса (BARS), шкалы Калгари для оценки депрессии у больных шизофренией (CDSS) и шкалы общего клинического впечатления (CGI). У всех пациентов определяли натощак уровень пролактина в сыворотке крови.

**Результаты.** Наличие депрессии было верифицировано у 40 % больных, в том числе у 52 % женщин и 28 % мужчин. Депрессия была представлена преимущественно апато-динамическим синдромом. Общая тяжесть психического состояния больных, получавших антипсихотики второй генерации, была меньше. Больные, получавшие терапию традиционными антипсихотиками, имели более выраженные экстрапирамидные побочные эффекты в виде патологических непроизвольных движений, акатизии, тремора, мышечной ригидности и др. Клинически очерченная депрессия была установлена у 68 % больных, получавших терапию антипсихотиками первой генерации, и у 12 % пациентов, получавших терапию атипичными антипсихотиками. Побочные эффекты антипсихотической терапии значимо коррелировали с выраженностью депрессивной симптоматики. Выявлен прямой параллелизм между показателем депрессии по шкале Калгари и уровнем пролактина в крови.

**Вывод.** Поддерживающая терапия больных шизофренией антипсихотиками первой генерации, сопровождающаяся побочными эффектами, является фактором риска развития депрессии. Для превенции постшизофренической депрессии целесообразно применять антипсихотики второй генерации, безопасные в отношении развития экстрапирамидного синдрома (ЭПС) и гиперпролактинемии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, депрессия, экстрапирамидные симптомы, антипсихотики первой и второй генерации, гиперпролактинемия

**КОНТАКТ:** petrova\_nn@mail.ru

Несмотря на значительное число научных публикаций, посвященных депрессии при шизофрении, дискуссии по основным положениям, касающимся этой проблемы, до сих пор продолжают. В последние годы сформировано представление о неуклонном росте депрессивных расстройств у больных шизофренией, которые могут наблюдаться на всех этапах ее течения, достигая 58 % в период ремиссии [1]. По мнению большинства исследователей, именно на постприступном этапе течения шизофренического процесса существует наибольшая вероятность развития депрессивных состояний [2, 3]. В настоящее время признано, что депрессия – это интегральная часть шизофрении [4], неблагоприятный прогностический фактор, усиливающий субъективное страдание, причиняемое заболеванием, снижающий качество жизни, усугубляющий нарушения в психосоциальном функционировании, напрямую связанный с высоким риском суицида [5]. Не вызывает сомнения этиопатогенетическая гетерогенность депрессивных состояний при шизофрении. Существует несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь депрессии и шизофрении [6], однако ни одна из них не считается приоритетной. Фармакогенные гипотезы связывают ее с побочными эффектами антипсихотической терапии [7], поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния различ-

ных поколений антипсихотиков на развитие депрессии у больных шизофренией [8].

В задачи исследования входило изучение аффективных расстройств у больных шизофренией на этапе ремиссионного течения в зависимости от побочных эффектов антипсихотиков первой и второй генерации.

## Материал и методы

В условиях внебольничной психиатрической практики на этапе ремиссии было обследовано 50 больных параноидной шизофренией (в соответствии с критериями МКБ-10), в том числе 25 мужчин и 25 женщин, получавших на момент включения в исследование монотерапию антипсихотиком без применения корректоров в среднем в течение 1,5 лет. В исследование не включались больные, имевшие черепно-мозговую травму, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие эндокринных, хронических соматических и неврологических заболеваний в стадии декомпенсации.

Группы сравнения формировались в зависимости от вида антипсихотической терапии и были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания (табл. 1).

Антипсихотики первой генерации были представлены следующими препаратами: флюанксол-депо

**Таблица 1.** Общая характеристика групп сравнения

Характеристика пациентов	Генерация антипсихотиков	
	Первая, <i>n</i> = 20	Вторая, <i>n</i> = 30
Возраст, лет	37,6 ± 8,85	37,54 ± 10,42
Длительность болезни, лет	8,57 ± 4,47	9,3 ± 5,3

**Таблица 2.** Характеристика депрессии по шкале Калгари у больных, получавших антипсихотики разных поколений

Показатели депрессии по шкале Калгари	Больные, получавшие антипсихотики	
	первой генерации (баллы, <i>M</i> ± <i>m</i> )	второй генерации (баллы, <i>M</i> ± <i>m</i> )
Депрессия	1,52 ± 0,74	0,36 ± 0,51
Безнадежность	0,84 ± 0,87	0,40 ± 0,54
Самоуничтожение	0,80 ± 0,77	0,28 ± 0,45
Идеи обвинения	0,52 ± 0,62	0,40 ± 0,48
Чувство вины	0,60 ± 0,77	0,28 ± 0,45
Утренняя депрессия	0,68 ± 0,70	0,28 ± 0,40
Раннее пробуждение	0,88 ± 0,70	0,28 ± 0,4* ( <i>p</i> = 0,02)
Суицид	0,76 ± 0,79	0,12 ± 0,22* ( <i>p</i> = 0,01)
Наблюдаемая депрессия	1,40 ± 0,81	0,20 ± 0,32* ( <i>p</i> = 1,37 · 10 <sup>-5</sup> )

\* Статистически значимо.

**Таблица 3.** Характеристика акатизии у больных, получавших антипсихотики разных поколений

Показатель BARS	Больные, получавшие антипсихотики	
	первой генерации (баллы, <i>M</i> ± <i>m</i> )	второй генерации (баллы, <i>M</i> ± <i>m</i> )
Объективные признаки	1,16 ± 0,62	0,68 ± 0,54 ( <i>p</i> < 0,05)
Субъективные признаки	0,63 ± 0,78	0,52 ± 0,58 ( <i>p</i> < 0,05)
Ощущение связанного с беспокойством дистресса	0,95 ± 0,63	0,44 ± 0,58 ( <i>p</i> < 0,05)
Общая клиническая шкала акатизии	1,08 ± 0,90	0,45 ± 0,61 ( <i>p</i> < 0,05)

(5,4 %), галоперидол-деканат (5,4 %), зуклопентиксол-депо (8,1 %), галоперидол (81 %). Из антипсихотиков второй генерации преимущественно применяли оланзапин (14,3 %), рисперидон (15,9 %), клозапин (19,05 %), палиперидон (25,4 %).

Психическую и неврологическую симптоматику оценивали с использованием шкалы оценки аномальных непроизвольных движений (AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale), шкалы для оценки экстрапирамидных эффектов Симпсона – Ангуса (SAS – Simpson Angus Rating Scale), шкалы акатизии Барнса (BARS – Barnes Akathisia Rating Scale), шкалы Калгари для оценки депрессии у больных шизофренией (CDSS – Calgary Depression Rating Scale) и шкалы общего клинического впечатления (CGI – Clinical global impression).

Для того чтобы расценить состояние больного как акатизию, требовалось наличие положительного балла хотя бы по одному пункту шкалы, оценивающей субъективное состояние пациента, и положительного балла по пункту шкалы, оценивающей его объективное состояние. Если субъективная оценка акатизии была равна нулю, то данное состояние рассматривали как явление псевдоакатизии [9, 10]. Больного признавали страдающим лекарственным паркинсонизмом, если сумма баллов, полученная им по SAS и поделенная на число пунктов шкалы (10), была больше 0,3 [11]. Наличие депрессии устанавливали при показателе 5 баллов и выше по шкале Калгари [12].

У всех пациентов определяли натощак уровень пролактина в сыворотке крови, используя автоматический иммуноферментный анализатор AxSYM (фирма Abbott, США) и наборы реагентов, калибровочные и контрольные материалы того же производителя. Для мужчин верхняя граница референтной нормы пролактина составляла 85 нг/мл, для женщин – 100 нг/мл.

Статистический анализ проведен с использованием программ StatXact-8 (Cytel Inc., USA) и Prism 4.0 (GraphPad). В частности, для сравнения групп больных, получавших терапию антипсихотиками разных поколений, был использован точный критерий Фишера, а для оценки взаимосвязей между показателями – коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты

Наличие клинически значимой депрессии верифицировано по шкале Калгари у 40 % больных, в том числе у 52 % женщин и 28 % мужчин. Депрессия была представлена преимущественно апато-адинамическим (30 % больных) и тоскливо-адинамическим (26 %), а также анестетическим и астено-ипохондрическим (по 12 % больных) синдромами.

Больные, получавшие терапию традиционными антипсихотиками, имели более высокий в среднем по группе показатель депрессии по шкале Калгари по сравнению с больными, получавшими терапию атипичными антипсихотиками (3,3 ± 2,36 и 2,51 ± 2,04 балла соответственно, критерий Фишера, *p* = 0,001). Клинически очерченная депрессия была установлена у 68 % больных, получавших тера-



пию антипсихотиками первой генерации, и у 12 % пациентов, получавших терапию атипичными антипсихотиками. Выявлена тенденция к меньшему уровню депрессивных симптомов на фоне терапии антипсихотиками второй генерации (табл. 2).

Оценка переносимости терапии антипсихотиками разных поколений с использованием непараметрического критерия Фишера позволила установить наличие акатизии у 80 % больных из числа пациентов, получавших типичные антипсихотики. Среди больных, получавших атипичные антипсихотики, у 52 % больных состояние оценивалось как акатизия и у 8 % больных – как псевдоакатизия. Выраженность акатизии была заметно больше в группе пациентов, получавших антипсихотики первой генерации (табл. 3).

У 88 и 40 % пациентов, получавших антипсихотики первой и второй генерации соответственно, развился экстрапирамидный синдром (ЭПС). Выраженность большинства проявлений ЭПС у больных, получавших антипсихотики первого поколения, была заметно больше (табл. 4).

Выраженность произвольных движений у больных, получавших антипсихотики первой генерации, была больше, чем у больных в группе сравнения (табл. 5).

В целом у пациентов, получавших терапию антипсихотиками первой генерации, побочные эффекты в виде патологических произвольных движений и экстрапирамидных расстройств были более выражены по сравнению с больными, получавшими атипичные антипсихотики (критерий Фишера,  $p = 0,01$  и  $0,026$  соответственно). Сравнительный анализ побочных эффектов антипсихотической терапии боль-

**Таблица 4.** Характеристика экстрапирамидных расстройств у больных, получавших антипсихотики разных генераций

Показатели по шкале Симпсона - Ангуса	Больные, получавшие антипсихотики	
	первой генерации (баллы, $M \pm m$ )	второй генерации (баллы, $M \pm m$ )
Походка	0,60 ± 0,58	0,48 ± 0,5
Опускание рук	0,88 ± 0,42	0,72 ± 0,58
Встряхивание за плечи	0,88 ± 0,49	0,56 ± 0,58
Ригидность в локтевых суставах	1,36 ± 0,71	0,48 ± 0,58* ( $p = 0,0007$ )
Ригидность кисти	0,96 ± 0,53	0,44 ± 0,53* ( $p = 0,03$ )
Раскачивание ног	0,72 ± 0,51	0,28 ± 0,40* ( $p = 0,03$ )
Поворот головы	0,92 ± 0,29	0,36 ± 0,49* ( $p = 0,0005$ )
Лёгкое поколачивание по области переносья	0,52 ± 0,54	0,32 ± 0,46
Тремор	0,76 ± 0,49	0,24 ± 0,36* ( $p = 0,006$ )
Слюноотделение	0,76 ± 0,36	0,2 ± 0,34* ( $p = 9,54 \times 10^{-6}$ )

\* Статистически значимо.

**Таблица 5.** Характеристика выраженности произвольных движений у больных, получавших антипсихотики разных генераций

Показатели AIMS	Больные, получавшие антипсихотики	
	первой генерации (баллы, $M \pm m$ )	второй генерации (баллы, $M \pm m$ )
<b>Движения лица и рта:</b>		
Мышцы, определяющие выражение лица	0,60 ± 0,62	0,16 ± 0,27* ( $p = 0,03$ )
Губы и периоральная область	0,60 ± 0,68	0,20 ± 0,32
Язык	0,16 ± 0,27	0,08 ± 0,15
Челюсть	0,44 ± 0,49	0,32 ± 0,44
<b>Движения конечностей:</b>		
Верхние конечности	1,04 ± 0,77	0,52 ± 0,58
Нижние конечности	1,16 ± 0,91	0,16 ± 0,28* ( $p = 0,0009$ )
<b>Движения туловища:</b> шея, плечи, бедра	1,92 ± 0,90	0,52 ± 0,58* ( $p = 0,0002$ )
<b>Общее заключение:</b> общая выраженность патологических движений	0,80 ± 0,83	0,24 ± 0,36* ( $p = 0,027$ )
Ограничение работоспособности в связи с патологическими движениями	1,00 ± 0,80	0,20 ± 0,32* ( $p = 0,002$ )
Оценка пациентом патологических движений	0,20 ± 0,34	0,08 ± 0,15
Текущие нарушения состояния зубов	0,24 ± 0,40	0,04 ± 0,08
Носит ли обычно зубные протезы	0,56 ± 0,80	0,16 ± 0,27
Выпадение зубов	0,28 ± 0,80	0,12 ± 0,21
Исчезают ли движения во время сна	0,36 ± 0,60	0,12 ± 0,21

\* Статистически значимо.

ных в зависимости от наличия депрессии по непараметрическому критерию Вилкоксона – Манна – Уитни показал прямой параллелизм между выраженностью побочных эффектов и депрессией у больных шизофренией (BARS,  $p = 0,004$ ; SAS,  $p = 0,001$ ; AIMS,  $p = 1,2 \cdot 10^{-7}$ ). Корреляционный анализ также подтвердил наличие прямой зависимости между уровнем депрессии по шкале Калгари и выраженностью побочных эффектов в виде аномальных произвольных движений (AIMS) (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,68$ ;  $p = 3 \cdot 10^{-8}$ ), ЭПС (SAS) (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,44$ ;  $p = 0,001$ ), а также акатизии (BARS) (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,007$ ).

Повышенный уровень пролактина был обнаружен примерно в 85 % случаев. Почти в 60 % случаев уровень пролактина превышал 1000 мЕд/л. Различий по частоте гиперпролактинемии в зависимости от пола не было выявлено, однако уровень пролактина в среднем у женщин выше ( $p < 0,01$ ). Уровень пролактина у пациентов, получавших антипсихотики первой и второй генерации, составил 1374,45 и 1453,62 мЕд/л соответственно. Возможно, уровень пролактина был повышен за счет повышения уровня макропролактина в ответ на лекарственную терапию (аутоимунные механизмы). Установлен прямой параллелизм между показателем депрессии по шкале Калгари и уровнем пролактина ( $p < 0,01$ ).

Наличие депрессивной симптоматики достоверно ухудшало общее психическое состояние пациентов, определяемое по шкале CGI (коэффициент корреляции Спирмена  $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,002$ ).

## Обсуждение и выводы

Значительная частота депрессивной симптоматики на ремиссионном этапе течения шизофрении согласуется с представлением о депрессии как об осевом симптоме шизофрении. По данным ряда авторов, частота депрессии на этапе стабильной ремиссии достигает примерно 40 % [13]. Близкие значения приводят и отечественные исследователи: в период стабильной ремиссии шизофрении (через 6 месяцев после исчезновения продуктивной симптоматики) частота депрессии составляет 15–33 % [14]. В синдромальной структуре постшизофренической депрессии преобладал апато-адинамический синдром, что соответствует мнению М.А. Кинкулькиной (2007) [15]. Полученные результаты также согласуются с данными о прямой связи между выраженностью постшизофренической депрессии и общей тяжестью заболевания [16]. Выраженность и продолжительность депрессии, наличие в структуре депрессии неконгруэнтных основному аффекту переживаний ограничивают возможности социального функционирования больных [17]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о существенной роли фармакогенного фактора в развитии депрессии при шизофрении. Достоверные различия частоты депрессивной симптоматики в группах больных,

получавших типичные и атипичные антипсихотики, согласуются с мнением, что у 15–50 % больных шизофренией симптомы депрессии являются следствием нейролептической терапии [18, 19]. Имеются указания на наличие депрессии у 46 % больных, получавших монотерапию типичными и атипичными антипсихотиками [8]. По нашим данным, депрессия развивается значительно чаще на фоне терапии больных шизофренией антипсихотиками первой, по сравнению с антипсихотиком второй генерации.

Концепция «фармакогенной депрессии» предполагает развитие депрессивных нарушений вследствие прямого влияния антипсихотических препаратов на дофаминовые рецепторы [19]. Согласно S.G. Siris, шизофрения представляет собой заболевание, связанное с нарушением дофаминовой регуляции, при котором определенное превышение уровня блокирования дофаминовых рецепторов может приводить к развитию нейролептической депрессии [13]. Современные исследователи констатируют наличие дисбаланса дофаминовой системы, когда снижение уровня дофамина в мезокортикальном отделе влечет развитие негативных, аффективных и когнитивных нарушений, а традиционные антипсихотики, блокирующие D2-рецепторы и способствующие снижению дофаминовой активности в вентромедиальной префронтальной коре, могут вести к усилению или формированию депрессивной симптоматики [20–22].

Высказано мнение о существовании особого варианта дофаминзависимых депрессий, в генезе которых главную роль играет длительная дофамин-блокирующая терапия [23, 24]. T. Van Putten и P.R. May рассматривали депрессию как новый симптом экстрапирамидных расстройств, не входящий в структуру паркинсонизма [25]. Атипичные антипсихотики считаются препаратами, обладающими меньшим риском развития ЭПС и депрессии, чем классические нейролептики [26–28]. Механизм действия антипсихотиков второй генерации включает и блокаду 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов, благодаря чему «смягчается» антагонистическое воздействие на дофаминергические рецепторы второго типа в мезокортикальной области [29]. Считается, что некоторые атипичные антипсихотики (кветиапин, арипипразол, зипрасидон, клозапин и др.) обладают собственным антидепрессивным эффектом [30]. Кроме того, полученные в исследовании результаты, свидетельствующие о взаимосвязи депрессии и уровня пролактина, подтверждают имеющиеся в литературе данные о прямом параллелизме гиперпролактинемии и тяжести депрессии, в частности, по показателям повышения риска суицида [31, 32].

Таким образом, применение в рамках поддерживающей терапии больных шизофренией антипсихотиков второй генерации, безопасных в отношении развития ЭПС и гиперпролактинемии, может способствовать превенции развития депрессивной симптоматики, осложняющей течение и функциональные исходы заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Петрова Н.Н., Вишневецкая О.А. Клинические особенности депрессии в ремиссии параноидной шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – № 11. – С. 34–41.
- Siris S.G., Addington D., Azorin J.M., Falloon I.R., Gerlach J., Hirsch S.R. Depression in Schizophrenia: Recognition and Management in the USA // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 1, No. 47 (2–3). – P. 185–197.
- Addington D.D., Azorin J.M., Falloon I.R. et al. Clinical Issues Related to Depression in Schizophrenia: an International Survey of Psychiatrists // Acta Psychiatr Scand. – 2002. – Vol. 105, No. 3. – P. 189–195.
- Van der Heiden W. et al. Depression in the Long-Term Course of Schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2005. – Vol. 255. – P. 174–184.
- Morrisette D.A., Stahl S.M. Affective Symptoms in Schizophrenia // Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. – 2011. – Vol. 8, No. 1. – P. 2–3.
- Мосолов С.Н., Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э. Клиника и терапия депрессий при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М., 2012. – С. 172–196.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Ell P.J., Pilowsky L.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Mauri M.C., Moliterno D., Rossatini M., Colsanti A. Depression in Schizophrenia: Comparison of First- and Second-Generation Drugs // Schizophr Res. – 2008. – Vol. 99. – P. 7–12.
- Barnes T.R. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // British Journal of Psychiatry. – 1989. – Vol. 154. – P. 672–676.
- Rush J.A., First M.B., Blacker D., American Psychiatric Association. Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. – American Psychiatric Publishing, 2008. – 828 p.
- Simpson G.M., Angus J.W.S. A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects // Acta Psychiatr Scand. – 1970. – Vol. 212. – P. 11–19.
- Muller M.J. The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia in a Healthy Control Group: Psychometric Properties and Reference Values // J Aff Dis. – 2005. – Vol. 88. – P. 69–74.
- Siris S.G. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents // Am J Psychiatry. – 2000. Vol. 57. – P. 1379–1389.
- Дресвянников В.П., Старичков Д.А., Овчинников А.А., Дробизhev М.Ю., Киреева А.И. Аффективные нарушения в ремиссии при шизофрении (клиника, патогенез, терапия) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 8–11.
- Кинкулькина М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях, клиника и лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 285 с.
- Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls // Schizophr. Res. – 2005. – Vol. 77, No. 3. – P. 11–24.
- Вишневецкая О.А., Гвоздецкая А.Н., Петрова Н.Н. Социальное функционирование больных параноидной шизофренией в ремиссии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, вып. 4. – С. 30–36.
- Kapur S., Mann J.J. Role of the Dopaminergic System in Depression // Biol Psychiatry. – 1992. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–17.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Ell P.J., Pilowsky L.S.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
- Мосолов С.Н., Мисионжик Э.Ю., Шаров А.И., Узбеков М.Г., Цукарзи Э.Э. Применение дофаминстимулирующей терапии у резистентных к антидепрессантам больных эндогенными депрессиями // Социальная и клиническая психиатрия. – 1993. – Т. 3, № 4. – С. 76–81.
- Цукарзи Э.Э. Клиника и терапия затяжных депрессивных и депрессивно-бредовых состояний у больных шизоаффективным психозом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 22 с.
- Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / С.Н. Мосолов // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 10. – С. 6–7.
- Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия постпсихотических депрессивных и депрессивно-бредовых состояний у больных шизофреническим психозом // Аффективные и шизоаффективные психозы: Современное состояние проблемы / под ред. Г.П. Пантелеевой, М.Я. Цуцурловской. – М., 1998. – С. 395–403.
- Van Putten T., May P.R.A. Akinetic Depression in Schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. – 1978. – Vol. 43. – P. 1015–1016.
- Chouinard G., Arnott W. Clinical review of risperidone // Can J Psychiatry. – 1993, Sep. – Vol. 38, Suppl. 3. – S. 89–95.
- Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential // J Serotonin Res. – 1997. – Vol. 4. – P. 159–177.
- Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 9–16.
- Petrova N.N., Vishnevskaya O.A. Klinicheskie osobennosti depressii v remissii paranoidnoi shizofrenii // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2013. – № 11. – S. 34–41.
- Siris S.G., Addington D., Azorin J.M., Falloon I.R., Gerlach J., Hirsch S.R. Depression in Schizophrenia: Recognition and Management in the USA // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 1, No. 47 (2–3). – P. 185–197.
- Addington D.D., Azorin J.M., Falloon I.R. et al. Clinical Issues Related to Depression in Schizophrenia: an International Survey of Psychiatrists // Acta Psychiatr Scand. – 2002. – Vol. 105, No. 3. – P. 189–195.
- Van der Heiden W. et al. Depression in the Long-Term Course of Schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2005. – Vol. 255. – P. 174–184.
- Morrisette D.A., Stahl S.M. Affective Symptoms in Schizophrenia // Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. – 2011. – Vol. 8, No. 1. – P. 2–3.
- Mosolov S.N., Maslennikov N.V., Tsukarzi E.E. Klinika i terapiya depressii pri shizofrenii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroivst. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike. – M., 2012. – S. 172–196.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Ell P.J., Pilowsky L.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Mauri M.C., Moliterno D., Rossatini M., Colsanti A. Depression in Schizophrenia: Comparison of First- and Second-Generation Drugs // Schizophr Res. – 2008. – Vol. 99. – P. 7–12.
- Barnes T.R. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // British Journal of Psychiatry. – 1989. – Vol. 154. – P. 672–676.
- Rush J.A., First M.B., Blacker D., American Psychiatric Association. Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. – American Psychiatric Publishing, 2008. – 828 p.
- Simpson G.M., Angus J.W.S. A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects // Acta Psychiatr Scand. – 1970. – Vol. 212. – P. 11–19.
- Muller M.J. The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia in a Healthy Control Group: Psychometric Properties and Reference Values // J Aff Dis. – 2005. – Vol. 88. – P. 69–74.
- Siris S.G. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents // Am J Psychiatry. – 2000. Vol. 57. – P. 1379–1389.
- Dresvyannikov V.P., Starichkov D.A., Ovchinnikov A.A., Drobizhev M.Yu., Kireeva A.I. Affectivnyye narusheniya v remissii pri shizofrenii (klinika, patogenez, terapiya) // Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 8–11.
- Kinkul'kina M.A. Depressii pri razlichnykh psikhicheskikh zabolevaniyakh, klinika i lechen: Diss. ... d-ra med. nauk. – М., 2007. – 285 s.
- Hafner H., Maurer K., Trendler G. et al. Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls // Schizophr. Res. – 2005. – Vol. 77, No. 3. – P. 11–24.
- Vishnevskaya O.A., Gvozdetskii A.N., Petrova N.N. Sotsial'noe funktsionirovanie bol'nykh paranoidnoi shizofreniei v remissii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2012. – Т. 22, vyp. 4. – С. 30–36.
- Kapur S., Mann J.J. Role of the Dopaminergic System in Depression // Biol Psychiatry. – 1992. – Vol. 32, No. 1. – P. 1–17.
- Bressan R.A., Costa D.C., Jones H.M., Ell P.J., Pilowsky L.S.S. Typical Antipsychotics Drugs-D2 Receptor Occupancy and Depressive Symptoms in Schizophrenia // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56. – P. 31–36.
- Carlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlya vrachei / pod red. S.N. Mosolova. – London, 2004.
- Mosolov S.N., Misionzhnik E. Yu., Sharov A.I., Uzbekov M.G., Tsukarzi E.E. Primenenie dofaminstimuliruyushchei terapii u rezistentnykh k antidepressantam bol'nykh endogennymi depressiyami // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 1993. – Т. 3, № 4. – С. 76–81.
- Tsukarzi E.E. Klinika i terapiya zatyazhnykh depressivnykh i depressivno-bredovykh sostoyanii u bol'nykh shizoafektivnym psikhozom. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – М., 1996. – 22 s.
- Mosolov S.N. Sovremennaya antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii / S.N. Mosolov // Russkii meditsinskii zhurnal. – 2004. – № 10. – С. 6–7.
- Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Differentsirovannaya terapiya postpsikhoticheskikh depressivnykh i depressivno-bredovykh sostoyanii u bol'nykh shizofrenicheskim psikhozom // Affectivnye i shizoafektivnye psikhiozy: Sovremennoe sostoyanie problemy / pod red. G.P. Panteleevoy, M.Ya. Tsutsul'kovskoi. – М., 1998. – С. 395–403.
- Van Putten T., May P.R.A. Akinetic Depression in Schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. – 1978. – Vol. 43. – P. 1015–1016.
- Chouinard G., Arnott W. Clinical review of risperidone // Can J Psychiatry. – 1993, Sep. – Vol. 38, Suppl. 3. – S. 89–95.
- Tandon R., Harrigan E., Zorn S.H. Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential // J Serotonin Res. – 1997. – Vol. 4. – P. 159–177.
- Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 9–16.

29. Stahl S. Psychosis and Schizophrenia. In Stahl's Essential Psychopharmacology. – Cambridge, Cambridge University Press, 2008.
30. Maglione M., Maher A.R., Hu J., Wang Z., Shanman R., Shekelle P.G., Roth B., Hilton L., Suttrop M.J., Ewing B.A., Motala A., Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2011. Sept. Report.
31. Zarate C.A., Tohen M., Baldessarini R.J. Clozapine in Severe Mood Disorders // J Clin Psychiatry. – 1995. – Vol. 56. – P. 411–417.
32. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated Prolactin Levels in Patients with Schizophrenia: Mechanisms and Related Adverse Effects // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 53–67.
29. Stahl S. Psychosis and Schizophrenia. In Stahl's Essential Psychopharmacology. – Cambridge, Cambridge University Press, 2008.
30. Maglione M., Maher A.R., Hu J., Wang Z., Shanman R., Shekelle P.G., Roth B., Hilton L., Suttrop M.J., Ewing B.A., Motala A., Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2011. Sept. Report.
31. Zarate C.A., Tohen M., Baldessarini R.J. Clozapine in Severe Mood Disorders // J Clin Psychiatry. – 1995. – Vol. 56. – P. 411–417.
32. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated Prolactin Levels in Patients with Schizophrenia: Mechanisms and Related Adverse Effects // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 53–67.

---

## Relationship of Depression and Antidopaminergic Side Effects (Extrapyramidal Syndrome and Hyperprolactinemia) of Antipsychotic Maintenance Treatment in Schizophrenia

N.N. Petrova

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

### SUMMARY:

**Background.** Currently, depression is seen as one of the most common symptoms in patients with schizophrenia, which can be observed at all stages of its course. The study of factors affecting the development of affective disorders in schizophrenia, including the relationship between post-schizophrenic depression and side effects of antipsychotics, remains topical.

**Material and methods.** At the stage of remission, 50 patients with paranoid schizophrenia who received antipsychotics at the time of inclusion in the study for at least 2 weeks were examined. Comparison groups were formed depending on the type of antipsychotic therapy and were comparable in age and duration of the disease. The study was conducted using a clinical scale score: Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson Angus rating scale (SAS), Barnes akathisia rating scale, Calgary depression rating scale (CDSS) and Clinical global impression scale (CGI). In all patients, the level of prolactin in the blood serum was determined on an empty stomach.

**Results.** The presence of depression was verified in 40 % of patients, including 52 % of women and 28 % of men. The depression was represented, mainly, by apato-adynamic syndrome. The total severity of the mental state of patients receiving second-generation antipsychotics was less. Patients treated with traditional antipsychotics had more pronounced extrapyramidal side effects in the form of pathological involuntary movements, akathisia, tremor, muscle rigidity, etc. Clinically defined depression was found in 68 % of patients receiving antipsychotics of the first generation and 12 % who received therapy with atypical antipsychotics. Side effects of antipsychotic therapy significantly correlated with the severity of depressive symptoms. A direct parallelism was found between the depression score on the Calgary scale and the level of prolactin in the blood.

**Conclusion.** Supportive therapy of schizophrenic patients with first-generation antipsychotics, accompanied by side effects, is a risk factor for the development of depression. For the prevention of post-schizophrenic depression, it is advisable to use second-generation antipsychotics that are safe with regard to the development of EPS and hyperprolactinaemia.

**KEY WORDS:** schizophrenia, depression, extrapyramidal symptoms, first and second generation antipsychotics, hyperprolactinaemia

**CONTACT:** petrova\_nn@mail.ru



# Несоблюдение режима терапии антидепрессантами при рекуррентном депрессивном расстройстве

(обзор литературы)

**А.В. Павличенко**

*Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия*

## **РЕЗЮМЕ.**

Несоблюдение режима терапии антидепрессантами является одной из самых частых причин обострений при рекуррентных депрессиях. Анализ литературы, посвященной несоблюдению режима приема антидепрессантов и исходам, свидетельствует о том, что некомплаентные пациенты имеют повышенный риск рецидива болезни, повторных госпитализаций, увеличения тяжести эпизода, снижения уровня респонса и ремиссии. Ухудшение клинических характеристик может привести к росту финансовых затрат на оказание помощи данной категории больных. Негативное отношение пациентов к лечению, а также побочные эффекты и переносимость антидепрессантов являются основными факторами, влияющими на приверженность терапии. Кроме того, с учетом всех характеристик конкретных антидепрессантов (эффективность, безопасность, стоимость) наилучшим выбором при лечении депрессий средней и тяжелой степени является назначение сертралина. В настоящее время назрела необходимость в разработке более эффективных программ интервенций, направленных на улучшение комплаентности больных с депрессиями. Для этих целей следует привлекать не только врачей, но и медицинских сестер, а также распространять среди пациентов научно-популярную печатную продукцию о депрессиях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антидепрессанты, сертралин, рекуррентная депрессия, некомплаентность, психообразование

**КОНТАКТ:** apavlichenko76@gmail.com

## **Введение**

В начале XX века депрессия рассматривалась как четвертая по частоте причина утраты трудоспособности в мире [1], а в ближайшие годы вместе с ВИЧ и ишемической болезнью сердца она, возможно, войдет в тройку наиболее инвалидизирующих заболеваний [2]. Пациенты с депрессивными состояниями также характеризуются частым наличием резидуальных симптомов, которые сохраняются между аффективными приступами и оказывают значительное влияние на реальное функционирование пациентов и связанное с ним качество жизни [3]. Вследствие высокой распространенности рекуррентных депрессий, их недостаточной диагностики и неадекватного лечения они накладывают существенное экономическое бремя на общество в целом [4].

Преждевременная отмена приема препаратов (некомплаентность) рассматривается как одна из возможных причин неудач в лечении депрессии, которые случаются, по данным различных исследований, в более чем 50 % случаев [5]. Кроме того, оказалось, что до 70 % пациентов, страдающих рекуррентными депрессиями, регулярно пропускают прием антидепрессантов (АД) и/или преждевременно прекращают их прием [6]. Некомплаентность при приеме АД значительно ухудшает прогноз заболевания, а также повышает риск обострения и возможной госпитализации [7]. Последнее обстоятельство, в свою очередь, коррелирует с повышенной вероятностью использования больными различных медицинских ресурсов [8].

В одном из последних мета-анализов, посвященных клиническим и экономическим последствиям

несоблюдения режима терапии АД, был проведен всесторонний анализ англоязычных публикаций по данной теме [9]. В этом обзоре проанализированы результаты около 200 публикаций о связи некомплаентности и исходов депрессивных состояний. Однако в ней представлены лишь ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и не приводятся данные о некомплаентности при приеме АД других классов.

Соблюдение режима терапии (комплаентность) ученые измеряют с помощью контроля изменения уровня препарата в крови, индекса использования препарата (medication possession ratio), длительности терапии, частоты визитов к врачу и самоотчетов пациентов [9, 10].

В качестве клинических характеристик, связанных с преждевременным отказом от приема АД, называют риск рецидива, тяжесть депрессии, показатели госпитализации, в том числе в дневные стационары, уровень респонса и процент ремиссий, а в качестве экономических показателей – стоимость лекарств, медицинского обслуживания и общую стоимость затрат систем здравоохранения. В большинстве исследований по данной тематике анализируется возраст, пол, тяжесть депрессии, сопутствующей тревоги и других коморбидных состояний [9]. Длительность катамнеза в основном составляет 6 месяцев, поскольку большинство международных алгоритмов терапии в качестве критерия ремиссии используют именно этот временной показатель [6, 11]. Тем не менее катамнестический период длительностью 12 месяцев следует рассматривать как более уместный с учетом того факта, что в ряде работ ученые ис-

следуют распределение ресурсов здравоохранения между комплаентными и некомплаентными пациентами [12]. В большинстве исследований доля выбывших из исследований в течение катamnестического периода, составляющего в среднем 6 месяцев, была равна примерно 5 % [13, 14].

## **Клинические параметры, ассоциированные с некомплаентностью**

В одном исследовании, в котором было оценено влияние приверженности терапии АД на риск рецидивов, было показано, что больные депрессивными расстройствами, которые постоянно принимают терапию, характеризуются значительно более низким риском обострения ( $HR = 0,42$ ,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с теми, кто прекратил прием препарата на ранней стадии лечения [15]. Похожие результаты были получены в другом исследовании, где риск рецидива депрессии был в 8 раз выше у тех пациентов, которые досрочно прекратили прием АД ( $OR = 8,42$ ) [14].

В ряде исследований в качестве критерия некомплаентности изучали частоту госпитализаций. В одной работе, описывающей исследование 8 521 пациента с монополярной депрессией, было показано, что пациенты, принимающие дулоксетин более 90 дней в течение года наблюдения, на 16 % реже попадают в больницы, чем те, кто принимает данный антидепрессант менее 31 дня в году [7]. Более того, комплаентные больные характеризуются меньшей длительностью депрессивного эпизода и меньшим числом госпитализаций [16]. Также была продемонстрирована положительная корреляция между приверженностью терапии и риском госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний: пожилые комплаентные пациенты на 26 % реже поступают в больницы, хотя для молодых пациентов эта связь не является столь очевидной.

В нескольких работах ученые поставили цель изучить влияние комплаентности на уровень респонса и показатели ремиссии. Оказалось, что среди пациентов, продолжавших лечение АД, было значительно больше респондеров (оценивалось как 50 % снижение балла по шкале MADRS), чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Более того, комплаентные больные характеризовались не только более высоким уровнем ремиссии, период от момента достижения респонса до начала рецидива болезни, был значительно дольше, чем у некомплаентных пациентов (85,4 и 71,3 % и 302 и 249 дней соответственно) [17]. Изучение связи между приверженностью терапии и тяжестью симптомов показало, что комплаентные пациенты демонстрируют более низкие показатели тяжести симптомов (согласно шкале депрессии Гамильтона) через 6 и 12 недель наблюдений по сравнению с теми, кто принимал АД нерегулярно [25].

Комплаентность терапии во многом зависит от профиля побочных эффектов и переносимости отдельных АД [18, 19]. Однако для практикующих врачей при лечении депрессий важна не столько непосредственно переносимость, сколько соотношение

переносимости и эффективности и то, какие антидепрессанты имеют наилучшие характеристики по обоим показателям [20].

К сожалению, в настоящее время в литературе практически отсутствуют качественные рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные непосредственному сравнению эффективности и переносимости современных антидепрессантов, поэтому эту проблему исследователи стараются разрешить с помощью изучения других клинических характеристик. Одним из самых известных исследований на эту тему является обзор Cigrani с соавторами [21], включающий 117 РКИ почти 26 000 пациентов, где сравнивалась эффективность и переносимость 12 современных антидепрессантов в рамках купирующей терапии эпизодов рекуррентной депрессии в течение 8 недель [21]. В качестве критерия эффективности исследователи использовали число пациентов, ответивших на терапию (респондеры), а показателем переносимости являлось число пациентов, выбывших из исследования по разным причинам. Было обнаружено, что одни антидепрессанты (сертралин, миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин) более эффективны при лечении депрессий, чем другие (дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и ребоксетин). В отношении переносимости было показано, что лица, принимающие сертралин, эсциталопрам, циталопрам и бупропин, реже прекращают прием препаратов по разным причинам, чем пациенты с депрессией, получающие все другие изучаемые антидепрессанты. Сложный статистический анализ, включающий показатели как уровня респонса, так и выбывания из исследования, продемонстрировал, что сертралин и эсциталопрам имеют наилучшие показатели среди всех АД в отношении такого важнейшего клинического параметра, как соотношение риск/польза. Если же принимать во внимание и стоимость препарата, то сертралин следует рассматривать как препарат первого выбора при лечении депрессий средней и тяжелой степени выраженности.

## **Экономические последствия несоблюдения режима терапии антидепрессантами**

В одном большом исследовании, в котором приняли участие 448 работающих американцев, было показано, что затраты, связанные с приобретением антидепрессантов в течение 6 месяцев были значительно выше у комплаентных, чем у некомплаентных больных (2 822 и 1 060 долл. соответственно), что в целом достаточно логично [10]. Эти данные нашли подтверждение и в другом исследовании после учета всех возможных искажающих факторов [16].

Отметим, что медицинское обслуживание включает как факторы, связанные с депрессией, так и факторы, непосредственно с ней не связанные, в том числе стоимость консультаций врачей, затраты на стационарное лечение и пребывание в дневных стационарах, а также стоимость других медицинских услуг [22]. Оказалось, что затраты на медицинское обслуживание значительно ниже у комплаентных пациентов [16].

Общая стоимость затрат на оказание помощи лицам с конкретной патологией определяется как сумма стоимости лекарств и медицинского обслуживания. Согласно полученным данным, этот показатель был ниже у лиц, регулярно принимающих антидепрессанты, по сравнению с некомплаентными пациентами [16]. Однако в отношении такого важного показателя, как стоимость пребывания пациентов в стационарах и в отделениях амбулаторного профиля, статистически значимой разницы между комплаентными и некомплаентными больными получено не было [16].

## Немедикаментозные способы улучшения комплаентности больных с депрессиями

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства в пользу того факта, что лучшая комплаентность существенно снижает стоимость терапии в краткосрочной перспективе, по-видимому, привлечение более комплексных и эффективных программ оказания помощи больным с депрессией может в будущем улучшить и этот показатель. Тем не менее отметим, что комплаентность во многом зависит от врача, назначающего то или иное психотропное средство. Было показано, что 65 % больных депрессией, регулярно посещающих своих лечащих врачей, имеют в течение полугода более чем 50 %-ную редукцию общего балла по шкале Гамильтона, в то время как у пациентов контрольной группы, которые не посещали врачей для мониторинга своего состояния, этот показатель был равен 9 %.

Помимо побочных эффектов препаратов и отсутствия значимого эффекта от приема АД важными причинами отказа пациентов от лечения также являются негативное отношение больных к психофармакотерапии и неправильные убеждения относительно терапии АД [22]. Оказалось, что многие пациенты полагают, что АД могут «негативно изменить личность», снизить уровень их эмоционального реагирования, а длительный прием приведет к формированию зависимости, и их организм в итоге окажется нечувствительным к антидепрессантам [23, 24]. В качестве дополнительных факторов, препятствующих приверженности терапии, назывались также плохая организация системы оказания медицинской помощи и социокультуральные особенности пациентов [19]. С одной стороны, неправильные мысли больных относительно своего заболевания часто приводят к отказу от приема АД или даже к страху начать терапию. С другой стороны, основными факторами, способными улучшить комплаентность больных, являются осознание ими необходимости лечения и обнаруживаемая ими в результате лечения польза от приема АД [19]. В этом смысле врачу во время бесед с пациентами крайне важно препятствовать возникновению неправильных идей относительно их заболевания с помощью различных психообразовательных методик. Отметим также, что определенную положительную роль здесь может сыграть и средний медицинский персонал. Было показано, что определенная эмоциональная поддержка пациентов медсе-

страдами с помощью повторных телефонных звонков, обучения больных некоторым навыкам поведенческой терапии и обсуждения возможных побочных эффектов АД могут не только увеличить уровень комплаентности, но и значительно уменьшить симптомы выраженности депрессии [25]. Хотя, конечно, это требует обучения среднего медицинского персонала соответствующим навыкам. Кроме того, было ясно продемонстрировано, что распространение среди пациентов различных образовательных материалов о депрессии и антидепрессантах, а также организация для пациентов и их родственников психообразовательных школ – по аналогии со школами, посвященными хроническим соматическим заболеваниям (диабет, гипертоническая болезнь) – также могут улучшить комплаентность больных с депрессиями. В систематическом обзоре [26], посвященном данной проблеме, исследователи делают вывод о том, что многоплановые интервенции, включающие образовательные, поведенческие и направленные на эмоциональную сферу больных стратегии, в которых принимают участие как пациенты, так и их родственники, способны значительно улучшить приверженность терапии и клинические исходы болезни. Все это свидетельствует о том, что совместная работа врачей, медсестер, пациентов и их родственников крайне важна в отношении улучшения приверженности пациентов терапии и, следовательно, может улучшить клинические исходы депрессий в целом.

## Обсуждение

Таким образом, на основании анализа литературы можно сделать вывод о том, что пациенты, которые не придерживаются рекомендованного режима терапии, характеризуются повышенным риском рецидива заболевания, повторных госпитализаций, более глубоким уровнем депрессии, а также снижением уровня на терапию и показателем ремиссии. Ухудшение клинических показателей, соответственно, коррелирует с более высокими затратами на медицинское обслуживание и организацию помощи данным лицам, хотя непосредственно на приобретение АД комплаентные пациенты тратят больше денежных средств. Эти данные в целом совпадают с результатами, полученными в ряде работ, посвященных приему нейрорептиков: среди лиц, не принимающих антипсихотическую терапию, выше уровень госпитализаций и медицинских затрат на оказание помощи [27]. Помимо этого комплаентность напрямую связана с переносимостью психофармакотерапии, а при выборе АД врачу важно знать соотношение риск/польза конкретного препарата. Согласно выводам известного систематического обзора 12 современных антидепрессантов, учитывающего их эффективность и переносимость, терапией первого выбора при лечении депрессий средней и тяжелой степени являются сертралин и эсциталопрам [21].

Для установления более четкой корреляции между некомплаентностью и исходами заболевания важно использовать данные проспективных исследований, которых, к сожалению, не так много. Кроме того, привлечение в качестве инструмента уровня комплаенса самоотчетов больных потенциально может

привести к искажению полученных данных. Слишком короткий период катамнестического наблюдения (3 месяца вместо 6) и высокий уровень выбывания из исследования также могут оказать негативное влияние на интерпретацию полученных результатов и снизить качество исследований.

В доступной литературе отсутствуют убедительные данные о негативном влиянии прекращения приема АД на суицидальное поведение. С одной стороны, было показано, что пациенты, принимающие терапию АД в течение 24 месяцев, имеют в 2,2 раза меньший риск совершения суицидальных попыток по сравнению с теми, кто не принимает АД [28]. С другой стороны, результаты 6-месячного проспективного катамнестического исследования свидетельствуют о том, что комплаентность больных, совершивших и не совершивших суицидальные попытки, примерно одинакова [29]. Принимая во внимание высокую значимость исследований в этой области (связь суицидального поведения и приема АД), в настоящее время существует насущная потребность проведения дополнительных исследований в данной области.

Комплаентные пациенты тратят больше денег на покупку АД, чем те больные, которые отказываются от их приема преждевременно. Но если рассмотреть совокупность всех медицинских затрат, связанных с оказанием помощи, то оказывается, что у некомплаентных больных затраты выше. Вызывает некоторое сожаление тот факт, что в исследованиях практически не учитываются показатели тяжести депрессивного состояния, и в будущих исследованиях, по-видимому, следует не только изучать связь между некомплаентностью и риском рецидива депрессии, но и оценивать степень выраженности депрессии.

К сожалению, большинство исследований комплаентности при назначении АД выполнены в США,

что может несколько ограничить автоматическое распространение результатов на другие популяции больных, особенно на пациентов, проживающих в азиатских странах [9]. Кроме того, в будущих исследованиях в данной области следует использовать более строгие стандартизированные критерии комплаентности терапии, чтобы избежать искажений, а результаты различных исследований могли бы быть сравнимыми. Кроме того, крайне важно разрабатывать и внедрять в практику более эффективные программы интервенций, направленные на улучшение комплаентности больных депрессией, что особенно важно для родственников больных и лиц, оказывающих им помощь в первичной медицинской сети. Также необходимо более точно изучать различные медицинские и немедицинские факторы, которые ассоциируются с некомплаентностью больных депрессией, чтобы лучше понять, почему одни больные более привержены терапии, чем другие.

В заключение следует еще раз подчеркнуть основные выводы данного обзора. Некомплаентность при приеме АД в рамках продолженного и противорецидивного этапов терапии рекуррентной депрессии может приводить к различным неблагоприятным медицинским последствиям, включая увеличенный риск рецидива болезни, повторной госпитализации, повышения степени тяжести симптомов, а также снижения уровня ответа на терапию и качества ремиссии. Кроме того, существует выраженная корреляция между уровнем комплаенса и фармакоэкономическими показателями: пациенты, преждевременно прекратившие прием АД, оказывают существенно большее бремя на систему здравоохранения, чем комплаентные пациенты.

*Статья подготовлена при поддержке компании Пфайзер.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ustun, T.B., Ayuso-Mateos C. et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // Br J Psychiatry. – 2004. – No. 184. – P. 386–392.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3, No. 11. – e442. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442. – URL: [https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST\\_934JS10\\_ses1\\_proj.pdf](https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST_934JS10_ses1_proj.pdf)
3. Keller M.B., Hirschfeld R.M.A., Demyttenaere K., Baldwin D.S. Optimizing Outcomes in Depression: Focus on Antidepressant Compliance // Int Clin Psychopharmacol. – 2002. – No. 17. – P. 265–271.
4. Hoffman L. Impact of an Antidepressant Management Program on Medication Adherence // Am J Manag Care. – 2003. – No. 9. – P. 70–80.
5. Alekhya P., Sriharsha M., Darsini T. et al. Treatment and Disease Related Factors Affecting Non-Adherence Among Patients on Long-Term Therapy of Antidepressants // J Depress Anxiety. – 2015. – No. 4. – P. 1–6.
6. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T.A., Kupfer D.J., Frank E., Goodwin G.M. Relapse Prevention with Antidepressant Drug Treatment in Depressive Disorders: a Systematic Review // Lancet. – 2003. – Vol. 22, No. 361. – P. 653–661.
7. Liu X., Tepper P.G., Able S.L. Adherence and Persistence with Duloxetine and Hospital Utilization in Patients with Major Depressive Disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2011. – No. 26. – P. 173–180.
8. Iuga A.O., McGuire M.J. Adherence and Health Care Costs // Risk Manag Healthcare Policy. – 2014. – No. 7. – P. 35–44.
9. Ho S.C., Chong H.Y., Chaiyakunapruk N., Tangiisuran B., Jacob S.A. Clinical and Economic Impact of Non-Adherence to Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review // J Affect Disord. – 2016. – No. 193. – P. 1–10.
10. Birnbaum H.G., Ben-Hamadi R., Kelley D. et al. Assessing the Relationship between Compliance with Antidepressant Therapy and Employer Costs Among Employees in the United States // J Occup Environ Med. – 2010. – No. 52. – P. 115–124.

## REFERENCES

1. Ustun, T.B., Ayuso-Mateos C. et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // Br J Psychiatry. – 2004. – No. 184. – P. 386–392.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3, No. 11. – e442. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442. – URL: [https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST\\_934JS10\\_ses1\\_proj.pdf](https://ocw.mit.edu/courses/health-sciences-and-technology/hst-934j-introduction-to-global-medicine-bioscience-technologies-disparities-strategies-spring-2010/readings-and-lectures/MITHST_934JS10_ses1_proj.pdf)
3. Keller M.B., Hirschfeld R.M.A., Demyttenaere K., Baldwin D.S. Optimizing Outcomes in Depression: Focus on Antidepressant Compliance // Int Clin Psychopharmacol. – 2002. – No. 17. – P. 265–271.
4. Hoffman L. Impact of an Antidepressant Management Program on Medication Adherence // Am J Manag Care. – 2003. – No. 9. – P. 70–80.
5. Alekhya P., Sriharsha M., Darsini T. et al. Treatment and Disease Related Factors Affecting Non-Adherence Among Patients on Long-Term Therapy of Antidepressants // J Depress Anxiety. – 2015. – No. 4. – P. 1–6.
6. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T.A., Kupfer D.J., Frank E., Goodwin G.M. Relapse Prevention with Antidepressant Drug Treatment in Depressive Disorders: a Systematic Review // Lancet. – 2003. – Vol. 22, No. 361. – P. 653–661.
7. Liu X., Tepper P.G., Able S.L. Adherence and Persistence with Duloxetine and Hospital Utilization in Patients with Major Depressive Disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2011. – No. 26. – P. 173–180.
8. Iuga A.O., McGuire M.J. Adherence and Health Care Costs // Risk Manag Healthcare Policy. – 2014. – No. 7. – P. 35–44.
9. Ho S.C., Chong H.Y., Chaiyakunapruk N., Tangiisuran B., Jacob S.A. Clinical and Economic Impact of Non-Adherence to Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review // J Affect Disord. – 2016. – No. 193. – P. 1–10.
10. Birnbaum H.G., Ben-Hamadi R., Kelley D. et al. Assessing the Relationship between Compliance with Antidepressant Therapy and Employer Costs Among Employees in the United States // J Occup Environ Med. – 2010. – No. 52. – P. 115–124.



11. Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Ч. 2: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 31–48.
12. Gilmer T.P., Dolder C.R., Lacro J.P., Folsom D.P., Lindamer L., Garcia P., Jeste D.V. Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Healthcare Costs Among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2004. – No. 161. – P. 692–699.
13. Sirey J.A., Bruce M.L., Kales H.C. Improving Antidepressant Adherence and Depression Outcomes in Primary Care: The Treatment Initiation and Participation (TIP) Program // Am J Geriatr Psychiatry. – 2010. – No. 18. – P. 554–562.
14. Yau W.Y., Chan M.C., Wing Y.K., Lam H.B., Lin W., Lam S.P., Lee C.P. Non-Continuous Use of Antidepressant in Adults with Major Depressive Disorders – a Retrospective Cohort Study // Brain Behav. – 2014. – No. 4. – P. 390–397.
15. Kim K.H., Lee S.M., Paik J.W., Kim N.S. The Effects of Continuous Antidepressant Treatment during the first 6 months on Relapse or Recurrence of Depression // J Affect Disord. – 2011. – No. 132. – P. 121–129.
16. White T.J., Vanderplas A., Ory C. et al. Economic Impact of Patient Adherence with Antidepressant Therapy within a Managed Care Organization // Dis Manag & Health Outcomes. – 2003. – No. 11 – P. 817–822.
17. Akerblad A.C., Bengtsson F., von Knorring L. et al. Response, Remission and Relapse in Relation to Adherence in Primary Care Treatment of Depression: a 2-year Outcome Study // Int Clin Psychopharmacol. – 2006. – No. 21. – P. 117–124.
18. Городничев А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства (анализ данных литературы и результаты оригинального рандомизированного исследования антидепрессантов разных поколений) // Современная терапия психических расстройств. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
19. Ho S.C., Jacob S.A., Tangiisuran B. Barriers and Facilitators of Adherence to Antidepressants Among Outpatients with Major Depressive Disorder: A Qualitative Study // PLoS One. – 2017, Jun 14. – Vol. 12, No. 6. – e0179290. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0179290&type=printable>
20. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 3. – С. 2–12.
21. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New-Generation Antidepressants: a Multiple-Treatments Meta-Analysis // Lancet. – 2009. – Vol. 28, No. 373. – P. 746–758.
22. Chakraborty K. Attitudes and Beliefs of Patients of First Episode Depression Towards Antidepressants and their Adherence to Treatment // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 2009. – No. 44. – P. 482–488.
23. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
24. Jacob S.A., AbRahman A.F., Hassali M.A. Attitudes and beliefs of patients with chronic depression toward antidepressants and depression // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – No. 11. – P. 1339–1347.
25. Hunkeler E.M., Meresman J.F., Hargreaves W.A., Fireman B., Berman W.H., Kirsch A.J., Groebe J., Hurt S.W., Braden P., Getzell M., Feigenbaum P.A., Peng T., Salzer M. Efficacy of Nurse Telehealth Care and Peer Support in Augmenting Treatment of Depression in Primary Care // Arch Fam Med. – 2000. – No. 9. – P. 700–708.
26. Chong W.W., Aslani P., Chen T.F. Effectiveness of Interventions to Improve Antidepressant Medication Adherence: a Systematic Review // Int J Clin Pract. – 2011. – No. 65. – P. 954–975.
27. Dilla T., Ciudad A., Alvarez M. Systematic Review of the Economic Aspects of Nonadherence to Antipsychotic Medication in Patients with Schizophrenia // Patient Preference Adherence. – 2013. – No. 1. – P. 275–284.
28. Alexopoulos G.S., Reynolds C.F., Bruce M.L. et al. Reducing Suicidal Ideation and Depression in Older Primary Care Patients: 24-month Outcomes of the Prospect Study // Am J Psychiatry. – 2009. – No. 166. – P. 882–890.
29. Sokero P., Melartin T., Ryttsala H. et al. Adequacy of Attitudes Toward and Adherence to Treatments by Suicidal and Non Suicidal Depressed Patients // J Nerv Ment Dis. – 2008. – No. 196. – P. 223–229.
11. Bauer M., Pfenning A., Severus E., Vaibrau P.S., Angst Zh., Myuller Kh.-Yu. Klinicheskie rekomendatsii Vsemirnoi federatsii obshchestv biologicheskoi psikiatrii po biologicheskoi terapii unipolyarnykh depressivnykh rasstroistov. Ch. 2: Ostroe i prodolzhennoe lechenie unipolyarnykh depressivnykh rasstroistov po sostoyaniyu na 2013 god // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistov. – 2016. – No. 1. – S. 31–48.
12. Gilmer T.P., Dolder C.R., Lacro J.P., Folsom D.P., Lindamer L., Garcia P., Jeste D.V. Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Healthcare Costs Among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2004. – No. 161. – P. 692–699.
13. Sirey J.A., Bruce M.L., Kales H.C. Improving Antidepressant Adherence and Depression Outcomes in Primary Care: The Treatment Initiation and Participation (TIP) Program // Am J Geriatr Psychiatry. – 2010. – No. 18. – P. 554–562.
14. Yau W.Y., Chan M.C., Wing Y.K., Lam H.B., Lin W., Lam S.P., Lee C.P. Non-Continuous Use of Antidepressant in Adults with Major Depressive Disorders – a Retrospective Cohort Study // Brain Behav. – 2014. – No. 4. – P. 390–397.
15. Kim K.H., Lee S.M., Paik J.W., Kim N.S. The Effects of Continuous Antidepressant Treatment during the first 6 months on Relapse or Recurrence of Depression // J Affect Disord. – 2011. – No. 132. – P. 121–129.
16. White T.J., Vanderplas A., Ory C. et al. Economic Impact of Patient Adherence with Antidepressant Therapy within a Managed Care Organization // Dis Manag & Health Outcomes. – 2003. – No. 11 – P. 817–822.
17. Akerblad A.C., Bengtsson F., von Knorring L. et al. Response, Remission and Relapse in Relation to Adherence in Primary Care Treatment of Depression: a 2-year Outcome Study // Int Clin Psychopharmacol. – 2006. – No. 21. – P. 117–124.
18. Gorodnichev A.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Dostizhenie remissii kak osnovnaya tsel' dlitel'noi terapii rekurrentnogo depressivnogo rasstroistva (analiz dannykh literatury i rezultaty original'nogo randomizirovannogo issledovaniya antidepressantov raznykh pokolenii) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistov. – 2009. – No. 1. – S. 5–10.
19. Ho S.C., Jacob S.A., Tangiisuran B. Barriers and Facilitators of Adherence to Antidepressants Among Outpatients with Major Depressive Disorder: A Qualitative Study // PLoS One. – 2017, Jun 14. – Vol. 12, No. 6. – e0179290. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0179290&type=printable>
20. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Differentsirovannyi podkhod k primeneniyu antidepressantov // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistov. – 2013. – No. 3. – S. 2–12.
21. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New-Generation Antidepressants: a Multiple-Treatments Meta-Analysis // Lancet. – 2009. – Vol. 28, No. 373. – P. 746–758.
22. Chakraborty K. Attitudes and Beliefs of Patients of First Episode Depression Towards Antidepressants and their Adherence to Treatment // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 2009. – No. 44. – P. 482–488.
23. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 568 s.
24. Jacob S.A., AbRahman A.F., Hassali M.A. Attitudes and beliefs of patients with chronic depression toward antidepressants and depression // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – No. 11. – P. 1339–1347.
25. Hunkeler E.M., Meresman J.F., Hargreaves W.A., Fireman B., Berman W.H., Kirsch A.J., Groebe J., Hurt S.W., Braden P., Getzell M., Feigenbaum P.A., Peng T., Salzer M. Efficacy of Nurse Telehealth Care and Peer Support in Augmenting Treatment of Depression in Primary Care // Arch Fam Med. – 2000. – No. 9. – P. 700–708.
26. Chong W.W., Aslani P., Chen T.F. Effectiveness of Interventions to Improve Antidepressant Medication Adherence: a Systematic Review // Int J Clin Pract. – 2011. – No. 65. – P. 954–975.
27. Dilla T., Ciudad A., Alvarez M. Systematic Review of the Economic Aspects of Nonadherence to Antipsychotic Medication in Patients with Schizophrenia // Patient Preference Adherence. – 2013. – No. 1. – P. 275–284.
28. Alexopoulos G.S., Reynolds C.F., Bruce M.L. et al. Reducing Suicidal Ideation and Depression in Older Primary Care Patients: 24-month Outcomes of the Prospect Study // Am J Psychiatry. – 2009. – No. 166. – P. 882–890.
29. Sokero P., Melartin T., Ryttsala H. et al. Adequacy of Attitudes Toward and Adherence to Treatments by Suicidal and Non Suicidal Depressed Patients // J Nerv Ment Dis. – 2008. – No. 196. – P. 223–229.

## Non-Adherence to Antidepressants in Recurrent Depressive Disorder: A Review

Alexey Pavlichenko

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Mosciw, Russia

### SUMMARY:

Non-adherence to antidepressants is one of the main reasons of relapses while treating people with recurrent depressive disorder. Review of the articles reporting on the association between non-adherence to antidepressants and outcomes indicates that non-compliant patients are more likely to have an increased risks of relapse, re-hospitalizations, increased severity of depression and decrease in response that can also lead to increase in total healthcare costs associated with depression. Patient-specific barriers and medication side effects as well as acceptability are the major challenges for adhering to treatment. Considering all measures of the particular antidepressant (efficacy, acceptability, cost), sertraline might be the best first choice for treating moderate to severe depression. There is also an unmet need to develop effective interventions to improve adherence to antidepressants. To do so, we should focus not only on clinicians but also nurses and share with patients some printed educational information about depression.

**KEY WORDS:** antidepressants, recurrent depressive disorder, non-adherence, psychoeducation.

**CONTACT:** apavlichenko76@gmail.com

# Глобализация автобиографической памяти — когнитивный фактор риска возникновения и хронификации депрессивных расстройств

(обзор литературы)

**О.Д. Пуговкина**

*Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава РФ, Москва, Россия*

## **РЕЗЮМЕ.**

В течение последних лет в зарубежной литературе широко обсуждается роль глобализации автобиографической памяти как фактора риска возникновения и хронификации депрессивных расстройств. В статье дано описание взаимосвязи нарушений структуры и содержания автобиографической памяти, а также взаимосвязи симптомов и проявлений депрессии; рассмотрены проявления глобализации воспоминаний и методические приемы ее оценки. Показано, что глобализация автобиографической памяти как затруднения при актуализации эпизодов конкретных событий связана с действием комплекса когнитивных дисфункций – руминативным мышлением, избеганием и снижением исполнительского контроля (регуляторных функций). Приведено краткое описание программы тренинга повышения специфичности автобиографической памяти. Сформулированы направления дальнейшего изучения феномена глобализации автобиографической памяти у больных депрессиями.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** депрессивные расстройства, хронификация депрессии, когнитивные факторы, когнитивная психотерапия, глобализация, автобиографическая память

**КОНТАКТ:** olgapugovkina@yandex.ru

## **Связь дисфункций автобиографической памяти и депрессии**

Нарушения процессов переработки информации и их роль в возникновении и хронификации депрессивных расстройств находятся в центре внимания исследователей (психологов, психотерапевтов) уже несколько десятилетий [1]. Первые систематические описания специфических когнитивных нарушений при депрессии были получены в когнитивной психотерапии, развиваемой А. Беком. В его работах эти нарушения были подробно описаны с точки зрения содержания мышления и ведущих дисфункциональных убеждений в известной формуле негативной депрессивной триады: негативное отношение к себе, к миру и к будущему [2]. Данная триада является отражением самоидентичности больных депрессиями, которая, в свою очередь, тесно связана с содержанием и структурой их автобиографической памяти.

Клинические наблюдения и результаты исследований свидетельствуют о том, что в отличие от обычной тенденции вспоминать преимущественно хорошее, при депрессии легче и чаще актуализируются негативные воспоминания [3]. Вместе с тем было показано, что эта тенденция не связана с большей частотой неприятных событий в жизни больных депрессиями или большей вовлеченностью пациентов в эти события [4, 5]. В процессе поиска объяснения этого факта исследователи обратили внимание на другую особенность воспоминаний больных депрессиями: склонность приводить глобальные описания прошлого опыта (образы повторяющихся событий (на-

пример, уроки музыки) или описания событий, продолжающихся более одного дня (отпуск в Европе). Пациенты часто испытывают существенные затруднения при извлечении из памяти эпизодов конкретных событий (т. е. событий, которые точно определены конкретным местом и временем и продолжаются не более одного дня, например вручение диплома).

Данный феномен, отражающий не только содержательный, но и динамический аспект функционирования памяти, получил название глобализации автобиографической памяти – *overgeneral autobiographical memory* [5–7].

Каким образом содержание и структура автобиографической памяти связаны с риском возникновения и хронификации депрессии? В теории принято выделять три домена функций автобиографической памяти – основу самоидентичности, коммуникативную и регуляторную функции. Иными словами, содержание автобиографических воспоминаний используется для поддержания и развития собственной Я-концепции и переработки опыта, для понимания себя и других и построения отношений, а также для планирования будущего [8, 9].

С точки зрения поддержания и развития самоидентичности качество и содержание автобиографических воспоминаний определяют самоотношение человека, его субъективное чувство благополучия и удовлетворенности собой. Коммуникативная функция заключается в обмене воспоминаниями с другими людьми, который является основой для построения близких отношений и понимания партнера. Регуляторная функция автобиографической памяти обусловлена извлечением уроков прошлого опыта, их использованием для решения текущих проблем и прогнозирования будущего.

Соотнесение перечисленных функций автобиографической памяти с ключевыми затруднениями в жизни пациентов и проявлениями депрессии – негативным образом себя [2], затруднениями в сфере межличностного общения [10], пассивностью и снижением способности решать повседневные задачи [11] – свидетельствует об их прямой содержательной взаимосвязи.

## **Глобализация как когнитивный фактор риска возникновения и хронификации депрессии**

В течение последних десятилетий в литературе наблюдается всплеск интереса к изучению феномена глобализации как психологического конструкта и как мишени клинических психотерапевтических интервенций [1, 7, 11–13].

О склонности к глобализации в переработке информации как одной из ведущих дисфункциональных черт когнитивного стиля больных депрессиями пишут разные исследователи. Идея глобального стиля мышления задействована в концепции депрессивного атрибутивного стиля при описании склонности пациентов обобщать и относить к себе причины всех негативных событий [14], в клинико-психологических исследованиях аффективно-когнитивного стиля (особенностей переработки информации и регуляции эмоций) пациентов с высоким риском суицидального поведения [15], а также в психотерапевтических подходах, специализирующихся на лечении депрессивных расстройств [2, 11].

А. Бек использует термин «глобализация» для описания типичного для пациентов искажения автоматической оценки происходящих событий или склонности пациентов делать широкие, часто негативные выводы и обобщения на основании частных, случайных фактов [2].

В психотерапевтических подходах, акцентирующих роль нарушений в межличностной сфере, подчеркивается негативная роль глобализации в переработке опыта общения, а хронификация депрессивных расстройств напрямую связывается с генерализацией стресса в межличностных отношениях [13]. Специфика переживания интерперсонального стресса у больных депрессией описывается посредством понятия перетекания или распространения негативных переживаний (так называемый *spillover-эффект*). Распространение (или глобализация) негативных переживаний, склонность переживать интерперсональный стресс более интенсивно и более длительно по сравнению с реакциями на другие повседневные стрессы, не связанные с общением, непосредственно связаны с трудностями когнитивной переработки стресса.

Еще глубже в анализе проявлений и психологических механизмов глобализации идет Дж. Мак-Каллоу [11]. Основываясь на большом опыте лечения пациентов с хронической депрессией, он отводит глобализации одну из ключевых ролей в формировании неблагоприятного течения расстройства. Именно глобальное, далекое от конкретных обстоятельств

видение проблем, по его мнению, мешает пациентам начать действовать и закрепляет пассивное поведение.

Во всех перечисленных подходах склонность к глобализации понимается как черта когнитивной уязвимости, затрудняющая переработку негативных эмоций и снижающая продуктивность пациента в решении повседневных проблем. Данные исследований позволяют отнести данную черту к разряду трансдиагностических метакогнитивных факторов риска расстройств, связанных с эмоциональной дисрегуляцией, – депрессивных расстройств, посттравматического стрессового расстройства, эмоционально-неустойчивого (пограничного) личностного расстройства [1, 16].

## **Проявления и диагностика склонности к глобализации автобиографической памяти**

Как было указано выше, склонность к глобализации в переработке информации проявляется в разных сферах – оценке текущих событий, приписывании причин событий и др. Основным предметом, рассматриваемым в настоящей статье, служат проявления глобализации в функционировании автобиографической памяти. Феномен глобализации автобиографической памяти проявляется в том, что больные депрессией испытывают выраженные затруднения в том, чтобы извлекать из памяти эпизоды конкретных событий. В экспериментальных заданиях они с большей частотой, чем здоровые индивиды воспроизводят описания: 1) повторяющихся событий; 2) событий, которые длились в течение большого промежутка времени; 3) личных семантических ассоциаций, в которых не содержится ни одного реально произошедшего с пациентом события [17].

Для выявления особенностей функционирования автобиографической памяти можно использовать обычное интервью, а классическим специализированным приемом выявления глобализации автобиографической памяти является так называемый АМТ-тест (*Autobiographical Memory Test*) [18]. Согласно инструкции, испытуемый должен припомнить в ответ на называемое слово-стимул (например, «одинокий», «сожалеющий», «в безопасности») какое-то событие, которое произошло в определенном месте и длилось не более одного дня. Для актуализации воспоминаний дается по одной минуте на каждое слово-стимул; если приведенное воспоминание носит глобализированный характер, испытуемого просят подумать еще и вспомнить конкретное событие. Если по истечении минуты испытуемому не удается извлечь из памяти описание конкретного эпизода, переходят к следующему слову-стимулу.

Согласно проведенным исследованиям, больные депрессиями испытывают серьезные затруднения при выполнении данного теста. Его результаты могут служить предиктором неблагоприятного течения заболевания [19], причем неблагоприятный прогноз течения заболевания в большей степени связан с за-

труднениями при подборе конкретных воспоминаний на негативно окрашенные слова-стимулы. Затруднения при актуализации воспоминаний в ответ на положительно окрашенные стимулы в меньшей степени могут помочь в прогнозе заболевания.

АМТ-тест является надежным инструментом при использовании в клинических группах, однако его чувствительность при изучении групп риска (подростков, молодежи) снижается. В данных группах для выявления нарушений эпизодической памяти используют другой методический прием – тест незавершенных предложений SCEPT (The Sentence Completion for Events of the Past Test) [20]. Испытуемому предлагается придумать продолжение для стимульной части предложений, например «я до сих пор хорошо помню, как ...», «в прошлом году я ...» и др.

Помимо различий стимульного материала существуют и значительные различия в условиях реализации этих двух методик. При проведении АМТ-теста испытуемому в инструкции четко объясняется, какого рода воспоминания требуется воспроизвести. По мере подбора воспоминания экспериментатор дает испытуемому обратную связь и не принимает глобализированные описания. Ограничено также время, отведенное на работу с каждым словом-стимулом. Можно сказать, что АМТ-тест направлен на выявление принципиальной способности извлекать из памяти эпизоды конкретных событий. Выполнение теста незавершенных предложений SCEPT является более спонтанным: время работы испытуемого не ограничено, в инструкции предлагается завершить предложения любым способом, указаний на различие конкретных и глобальных воспоминаний нет. Тест SCEPT, таким образом, предназначен для оценки спонтанного стиля припоминания событий [17].

В таблице приведены примеры высказываний пациентов (больные рекуррентным депрессивным расстройством, текущий эпизод умеренной степени тяжести F 33.1), которые были собраны нами (совместно Ю.А. Давыдовой и М.Ю. Лопатиной) в ходе перевода и первичной адаптации методик и подго-

товки пилотажного эмпирического исследования глобализации автобиографической памяти у больных депрессиями в сравнении с ответами здоровых испытуемых.

Подобранные примеры демонстрируют различия испытуемых в выраженности тенденции к глобализации воспоминаний. Ответы больных депрессиями состоят из глобальных категорий и семантических ассоциаций. Важно отметить, что больные депрессиями обычно не замечают того, как по мере описания они все дальше уходят от инструкции, согласно которой им требуется вспомнить и описать событие (а не собственные обобщенные впечатления). Здоровые испытуемые в своих ответах ссылаются на конкретные события, обстоятельства, приводят примеры ситуаций, используют в описании чувственно окрашенные детали, придерживаются рамок инструкции.

### Психологические механизмы глобализации автобиографической памяти

В ряде работ склонность к глобализации воспоминаний связывается с выраженностью других метакогнитивных дефицитов, например, со снижением осознанности (mindfulness) [6, 7, 21, 22], проявлениями ригидности и склонности к руминативной фиксации на отдельных темах негативных переживаний [7]. Разные авторы обращают внимание на связь глобализации автобиографической памяти с дисфункциональными стратегиями обращения и негативным содержанием жизненного опыта: руминациями, «подключением» к негативным эмоциям либо, наоборот, попытками подавления или избегания неприятных событий и чувств. Эти дисфункциональные стратегии образуют разнообразные «порочные круги»: например, пациент убежден в необходимости нахождения обобщенного ответа на свои вопросы, не понимая, что в действительности этот поиск только уменьшает его способности эффективно решать проблемы [23].

**Таблица.** Проявления глобализации автобиографической памяти у больных депрессиями

Вид испытания	Ответы больных депрессиями	Ответы здоровых испытуемых
АМТ-тест	На слово-стимул «сожалеющий»	
	...Не могу привести конкретного события, только выводы, которые делал ретроспективно	На встрече выпускников в прошлом году увидел, как постарели наши учителя. Защемило сердце
	На слово-стимул «одинокий»	
	Это очень тяжелое чувство, которое сопровождает почти постоянно и иногда пронизывает до отчаяния	...гору месяцев назад очень хотелось пойти на выставку, и вдруг поняла, что мне некого пригласить с собой
Интервью	Вопрос: «Опишите, пожалуйста, какое-нибудь неприятное событие, которое произошло с Вами во время учебы в школе или в институте»	
	Неприятные события начались, когда я потерял интерес к учебе, я скатился от хороших результатов к не очень хорошим, это было неприятно, неприятно было себя ощущать. Неспособность проявить свои лидерские качества, отсутствие у других моего авторитета	В пятом классе у нас училась одна маленькая девочка, очень вредная и противная, однажды она заложила нашу одноклассницу классному руководителю, а всем сказала, что это я, так как в тот момент я только пришла в эту школу и была «новенькой»...



Помимо этих отдельных работ и наблюдений психотерапевтов разработана комплексная иерархизированная концепция – Ca-R-Fa-X-модель [24, 25], которая объясняет феномен глобализации автобиографической памяти через конгломерат других когнитивных нарушений, а именно ряда исполнительских функций [6, 7].

С помощью Ca-R-Fa-X-модели можно объяснить глобализацию автобиографической памяти у больных депрессиями сочетанием трех дисфункций: руминаций, функционального избегания и снижением исполнительского контроля [24, 25]. Снижение исполнительских способностей (X, англ. *executive functions*, в данной концепции речь идет о функциях контроля) не дает пациентам возможности осознать непродуктивность своих мыслительных стратегий. Паттерн функционального (поведенческого) избегания (Fa, англ. *functional avoidance*) препятствует попыткам изменить непродуктивный образ действий, заставляет пациента сопротивляться любым активным действиям, требует от него пассивного избегания любой возможности столкновения с неприятными эмоциями. Привычка к многократному проигрыванию руминативных мыслительных цепочек (R, англ. *ruminatation*) приводит к закреплению этой когнитивной схемы (Ca, англ. *capture*).

Пациент, таким образом, остается «схваченным» на уровне глобализованного воспоминания-представления и не переходит на уровень более частных отдельных эпизодов событий. Перечисленный комплекс когнитивных дефицитов делает невозможным и осознание непродуктивности такого мышления, и коррекцию негативных обобщений, которые содержатся в глобализованных образах.

## **Глобализация автобиографической памяти как предиктор возникновения и хронификации депрессивных расстройств**

Многочисленные клиничко-психологические исследования свидетельствуют о значимом вкладе обсуждаемой когнитивной черты в риск возникновения и хронификации депрессивных расстройств. Показано, что глобализация автобиографической памяти является предиктором развития депрессии в подростковой [26] и молодежной популяциях. Склонность к глобализации в студенческой популяции сама по себе не сопровождается большей выраженностью симптомов эмоциональных расстройств, однако при взаимодействии с жизненными стрессовыми событиями повышает риск развития депрессии, иными словами, является чертой когнитивной уязвимости.

В исследованиях клинических групп больных депрессиями показано, что выраженность глобализации автобиографических воспоминаний является валидным предиктором хронификации заболевания. Видно, что выраженность склонности к глобализации автобиографической памяти не снижается при стан-

дартном лечении депрессии и остается в ремиссии в качестве фактора риска повторного эпизода. По надежности прогноза статуса пациента этот показатель опережает ряд других релевантных параметров, таких как тяжесть симптомов депрессии, руминации, уровень самооценки [27].

Затруднения в воспроизведении событий прошлого опыта снижают возможность решать повседневные задачи и прогнозировать результаты действий, а также препятствуют процессу психотерапии, а именно возможности переоценки негативного прошлого опыта и формируемых при этом дисфункциональных стратегий поведения [28].

## **Глобализация автобиографической памяти как мишень психотерапевтических интервенций**

Как указывалось выше, глобализация воспоминаний затрудняет переработку текущего опыта и способствует укреплению дисфункциональных убеждений и когнитивных схем. В силу своей стабильности данная черта является постоянным фактором когнитивной уязвимости по отношению к риску развития повторного эпизода депрессии и, следовательно, ее необходимо учитывать при планировании интервенций, направленных на предупреждение этого риска. Еще одним обоснованием необходимости включения специфических интервенций, направленных на повышение специфичности автобиографической памяти, является то, что глобальный стиль переработки информации может затруднять процесс переоценки прошлого опыта и выработку новых стратегий психотерапии.

В качестве примера терапевтической программы, направленной на преодоление глобализации, можно привести одну из самых современных разработок – тренинг повышения специфичности автобиографической памяти MemFlex [29]. Тренинг предусматривает несколько сессий, на которых обсуждаются различные аспекты автобиографической памяти: 1) различие глобальных и конкретных воспоминаний и их роль в способности к разрешению текущих жизненных проблем; 2) различие позитивных и негативных воспоминаний и навыки поиска позитивных; 3) навыки укрепления и насыщения позитивных воспоминаний конкретными ситуативными деталями, такими, как телесные ощущения, подробное описание чувств и внутреннего опыта, деталей окружающей ситуации (присутствия других людей или других деталей события).

Цели тренинга включают развитие трех ключевых навыков обращения с автобиографическими воспоминаниями: баланс (*balancing*), исследовательскую позицию (*elaboration*), гибкость (*flexibility*). Первые исследования эффективности тренинга MemFlex в группе больных депрессиями показали значимое снижение выраженности ряда дисфункциональных когнитивных черт (когнитивного избегания, руминаций), а также выраженности симптомов депрессии у участников [30].

## Заключение

Феномен глобализации автобиографической памяти вызывает интерес исследователей как одно из проявлений общей глобализации, особого когнитивного стиля больных депрессиями. В отношении автобиографической памяти склонность к глобализации способствует снижению способности больного депрессией к прогнозированию будущих событий и решению жизненных проблем, вызывает затруднения при интерперсональном взаимодействии. Глобализация автобиографической памяти служит важной когнитивной мишенью психотерапии депрессии, поскольку вместе с другими когнитивными дефицитами является существенной чертой когнитивной уязвимости в отношении риска хронификации расстройства. Изучение связи глобализации автобиографической памяти и течения депрессивных расстройств продолжается. И хотя в целом роль данного феномена как предиктора течения заболевания установлена, требуется дальнейшее изучение влияния ряда факторов: роли эмоциональной окрашенности воспоминаний, культуральных и демографических факторов (есть свидетельства о том, что глобализация автобиографической памяти в большей степени обуславливает уязвимость по отношению к риску развития депрессии в молодежной европейской популяции и в меньшей степени – в группах пациентов старшего возраста, а также в среде афроамериканской культуры), связь с другими нарушениями исполнительских функций (в первую очередь, рабочей памяти).

фикации расстройства. Изучение связи глобализации автобиографической памяти и течения депрессивных расстройств продолжается. И хотя в целом роль данного феномена как предиктора течения заболевания установлена, требуется дальнейшее изучение влияния ряда факторов: роли эмоциональной окрашенности воспоминаний, культуральных и демографических факторов (есть свидетельства о том, что глобализация автобиографической памяти в большей степени обуславливает уязвимость по отношению к риску развития депрессии в молодежной европейской популяции и в меньшей степени – в группах пациентов старшего возраста, а также в среде афроамериканской культуры), связь с другими нарушениями исполнительских функций (в первую очередь, рабочей памяти).

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Холмогорова А.Б., Пуговкина О.Д. Основные этапы и направления изучения когнитивных дисфункций при депрессиях // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2015. – № 6 (35) [Электрон. ресурс]. – URL: <http://mprj.ru> [дата обращения: 12.09.2017].
2. Бек А., Раш А., Шо Э., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. – СПб.; Питер, 2003. – 304 с.
3. Lloyd G.G., Lishman W.A. Effect of depression on the speed of recall of pleasant and unpleasant experiences // *Psychological Medicine*. – 1975. – Vol. 5. – P. 173–180.
4. Blaney P.H. Affect and memory: a review // *Psychological Bulletin*. – 1986. – Vol. 99. – P. 229–246.
5. Williams J.M.G., Broadbent K. Autobiographical memory in attempted suicide patients // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1986. – Vol. 95. – P. 144–149.
6. Kuyken W., Brewin C.R. Autobiographical memory functioning in depression and reports of early abuse // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1995. – Vol. 104. – P. 585–591.
7. Raes F., Hermans D., Mark J., Williams B.G., Demyttenaere K. et al. Is overgeneral autobiographical memory an isolated memory phenomenon in major depression? // *Memory*. – 2006. – Vol. 14. – P. 584–594.
8. Bluck S. Autobiographical memory: Exploring its functions in everyday life // *Memory*. – 2003. – Vol. 11, No. 2. – P. 113–123.
9. Harris C.B., Rasmussen A.S., Dorthe Berntsen D. The functions of autobiographical memory: An integrative approach // *Memory*. – 2014. – Vol. 22 (5). – P. 559–581.
10. Goddard L., Dritschel B., Burton A. Role of Autobiographical Memory in Social Problem Solving and Depression // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1996. – Vol. 105, No. 4. – P. 609–616.
11. Мак-Каллоу Дж. Лечение хронической депрессии / пер. с англ. Н. Алексеевой, О. Исаковой. – СПб.: Издательство «Речь», 2003. – 368 с.
12. Пуговкина О.Д. Нарушения социального познания при депрессии: теоретические подходы, методы изучения и выделенные дефициты // Консультативная психология и психотерапия. – 2014. – № 4. – С. 80–97.
13. Gunther K.C., Cohen L.H., Butler A.C., Beck J.S. Depression and Next-day Spillover of Negative Mood and Depressive Cognitions Following Interpersonal Stress. Springer science + Business Media, Inc., 2007.
14. Peterson C. & Seligman M.E.P. Causal explanations as a risk factor for depression: theory and evidence // *Psychol Rev*. – 1984. – Vol. 91. – P. 347–374.
15. Соколова Е.Т., Коршунова А.Р. Аффективно-когнитивный стиль репрезентации отношений «Я – Другой» у лиц с суицидальными попытками // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология. – 2007. – № 4. – С. 48–63.
16. Jones B., Heard H., Startup M., Swales M., Williams J.M.G., Jones R.S.P. Autobiographical memory and dissociation in borderline personality disorder // *Psychological Medicine*. – 1999. – Vol. 29. – P. 1397–1404.
17. Griffith J.W., Sumner J.A., Raes F., Barnhofer T., Debeer E., Hermans D. Current psychometric and methodological issues in the measurement of overgeneral autobiographical memory // *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. – 2012. – Vol. 43. – P. 521–531.
18. Williams J.M.G., Barnhofer T., Crane C., Hermans D., Raes F., Watkins E., et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder // *Psychological Bulletin*. – 2007. – Vol. 133. – P. 122–148.
19. Peeters F., Wessel I., Merckelbach H., Boon-Vermeeren M. Autobiographical Memory Specificity and the Course of Major Depressive Disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2002. – Vol. 43, No. 5. – P. 344–350.
1. Kholmogorova A.B., Pugovkina O.D. Osnovnye etapy i napravleniya izucheniya kognitivnykh disfunktsii pri depressiyakh // *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: elektron. nauch. zhurn.* – 2015. – № 6 (35) [Elektron. resurs]. – URL: <http://mprj.ru> [data obrashcheniya: 12.09.2017].
2. Bek A., Rash A., Sho E., Emeri G. Kognitivnaya terapiya depressii. – SPb.; Piter, 2003. – 304 s.
3. Lloyd G.G., Lishman W.A. Effect of depression on the speed of recall of pleasant and unpleasant experiences // *Psychological Medicine*. – 1975. – Vol. 5. – P. 173–180.
4. Blaney P.H. Affect and memory: a review // *Psychological Bulletin*. – 1986. – Vol. 99. – P. 229–246.
5. Williams J.M.G., Broadbent K. Autobiographical memory in attempted suicide patients // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1986. – Vol. 95. – P. 144–149.
6. Kuyken W., Brewin C.R. Autobiographical memory functioning in depression and reports of early abuse // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1995. – Vol. 104. – P. 585–591.
7. Raes F., Hermans D., Mark J., Williams B.G., Demyttenaere K. et al. Is overgeneral autobiographical memory an isolated memory phenomenon in major depression? // *Memory*. – 2006. – Vol. 14. – P. 584–594.
8. Bluck S. Autobiographical memory: Exploring its functions in everyday life // *Memory*. – 2003. – Vol. 11, No. 2. – P. 113–123.
9. Harris C.B., Rasmussen A.S., Dorthe Berntsen D. The functions of autobiographical memory: An integrative approach // *Memory*. – 2014. – Vol. 22 (5). – P. 559–581.
10. Goddard L., Dritschel B., Burton A. Role of Autobiographical Memory in Social Problem Solving and Depression // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1996. – Vol. 105, No. 4. – P. 609–616.
11. Mak-Kallou Dzh. Lechenie khronicheskoi depressii / per. s angl. N. Alekseevoi, O. Isakovoi. – SPb.: Izdatel'stvo «Rech'», 2003. – 368 s.
12. Pugovkina O.D. Narusheniya sotsial'nogo poznaniya pri depressii: teoreticheskie podkhody, metody izucheniya i vydelennye defitsity // *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. – 2014. – No. 4. – S. 80–97.
13. Gunther K.C., Cohen L.H., Butler A.C., Beck J.S. Depression and Next-day Spillover of Negative Mood and Depressive Cognitions Following Interpersonal Stress. Springer science + Business Media, Inc., 2007.
14. Peterson C. & Seligman M.E.P. Causal explanations as a risk factor for depression: theory and evidence // *Psychol Rev*. – 1984. – Vol. 91. – P. 347–374.
15. Sokolova E.T., Korshunova A.R. Affectivno-kognitivnyi stil' reprezentatsii otnoshenii «Ya – Drugoi» u lits s suitsidal'nymi popytkami // *Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 14. Psikhologiya*. – 2007. – No. 4. – S. 48–63.
16. Jones B., Heard H., Startup M., Swales M., Williams J.M.G., Jones R.S.P. Autobiographical memory and dissociation in borderline personality disorder // *Psychological Medicine*. – 1999. – Vol. 29. – P. 1397–1404.
17. Griffith J.W., Sumner J.A., Raes F., Barnhofer T., Debeer E., Hermans D. Current psychometric and methodological issues in the measurement of overgeneral autobiographical memory // *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. – 2012. – Vol. 43. – P. 521–531.
18. Williams J.M.G., Barnhofer T., Crane C., Hermans D., Raes F., Watkins E., et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder // *Psychological Bulletin*. – 2007. – Vol. 133. – P. 122–148.
19. Peeters F., Wessel I., Merckelbach H., Boon-Vermeeren M. Autobiographical Memory Specificity and the Course of Major Depressive Disorder // *Comprehensive Psychiatry*. – 2002. – Vol. 43, No. 5. – P. 344–350.

20. Raes F., Hermans D., Williams J.M., and Eelen P. A sentence completion procedure as an alternative to the autobiographical memory test for assessing overgeneral memory in non-clinical populations // *Memory*. – 2007. – Vol. 15. – P. 495–507.
21. Пуговкина О.Д. Mindfulness-based cognitive therapy: когнитивная психотерапия, основанная на осознанности в лечении хронической депрессии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 2. – С. 26–32.
22. Williams J.M.G. et al. Mindfulness-based cognitive therapy reduces overgeneral autobiographical memory in formerly depressed patients // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2000. – Vol. 109. – № 1. – P. 150–158.
23. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2000. – Vol. 109. – P. 504–511.
24. Sumner J.A. The mechanisms underlying overgeneral autobiographical memory: An evaluative review of evidence for the CaR-FA-X model // *Clinical Psychology Review*. – 2012. – Vol. 32. – P. 34–48.
25. Sumner J.A., Griffith J.W., Mineka S. Examining the mechanisms of overgeneral autobiographical memory: Capture and rumination, and impaired executive control // *Memory*. – 2011. – Vol. 19, No. 2. – P. 169–183.
26. Hipwell A.E., Sapotichne B., Klostermann S., Battista D. & Keenan K. Autobiographical Memory as a Predictor of Depression Vulnerability in Girls // *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. – 2011. – Vol. 40, No. 2. – P. 254–265.
27. Hermansa D., Vandrommea H., Debeera E., Raesa F., Demyttenaere K., Brunfautb E., Williams J.M.G. Overgeneral autobiographical memory predicts diagnostic status in depression // *Behaviour Research and Therapy*. – 2008. – Vol. 46. – P. 668–677.
28. Watson L.A., Berntsen D. *Clinical Perspectives on Autobiographical Memory*. – Denmark: Aarhus Universitet, 2015. – 402 p.
29. Hitchcock C., Hammond E., Rees C., Panesar I., Watson P., Werner-Seidler A., Dalgleish T. Memory Flexibility training (MemFlex) to reduce depressive symptomatology in individuals with major depressive disorder: Study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. – 2015. – DOI: 10.1186/s13063-015-1029-y.
30. Hitchcock C., Mueller V., Hammond E., Rees C., Werner-Seidler A., Dalgleish T. The effects of autobiographical memory flexibility (MemFlex) training: An uncontrolled trial in individuals in remission from depression // *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. – 2016. – Vol. 52. – P. 92–98.
20. Raes F., Hermans D., Williams J.M., and Eelen P. A sentence completion procedure as an alternative to the autobiographical memory test for assessing overgeneral memory in non-clinical populations // *Memory*. – 2007. – Vol. 15. – P. 495–507.
21. Pugovkina O.D. Mindfulness-based cognitive therapy: kognitivnaya psikhoterapiya, osnovannaya na osoznannosti v lechenii khronicheskoi depressii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. – 2014. – No. 2. – S. 26–32.
22. Williams J.M.G. et al. Mindfulness-based cognitive therapy reduces overgeneral autobiographical memory in formerly depressed patients // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2000. – Vol. 109. – No. 1. – P. 150–158.
23. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2000. – Vol. 109. – P. 504–511.
24. Sumner J.A. The mechanisms underlying overgeneral autobiographical memory: An evaluative review of evidence for the CaR-FA-X model // *Clinical Psychology Review*. – 2012. – Vol. 32. – P. 34–48.
25. Sumner J.A., Griffith J.W., Mineka S. Examining the mechanisms of overgeneral autobiographical memory: Capture and rumination, and impaired executive control // *Memory*. – 2011. – Vol. 19, No. 2. – P. 169–183.
26. Hipwell A.E., Sapotichne B., Klostermann S., Battista D. & Keenan K. Autobiographical Memory as a Predictor of Depression Vulnerability in Girls // *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. – 2011. – Vol. 40, No. 2. – P. 254–265.
27. Hermansa D., Vandrommea H., Debeera E., Raesa F., Demyttenaere K., Brunfautb E., Williams J.M.G. Overgeneral autobiographical memory predicts diagnostic status in depression // *Behaviour Research and Therapy*. – 2008. – Vol. 46. – P. 668–677.
28. Watson L.A., Berntsen D. *Clinical Perspectives on Autobiographical Memory*. – Denmark: Aarhus Universitet, 2015. – 402 p.
29. Hitchcock C., Hammond E., Rees C., Panesar I., Watson P., Werner-Seidler A., Dalgleish T. Memory Flexibility training (MemFlex) to reduce depressive symptomatology in individuals with major depressive disorder: Study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. – 2015. – DOI: 10.1186/s13063-015-1029-y.
30. Hitchcock C., Mueller V., Hammond E., Rees C., Werner-Seidler A., Dalgleish T. The effects of autobiographical memory flexibility (MemFlex) training: An uncontrolled trial in individuals in remission from depression // *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. – 2016. – Vol. 52. – P. 92–98.

## Overgeneral Autobiographical Memory is a Cognitive Risk Factor of Depressive Disorders' Occurrence and Chronification

O.D. Pugovkina

Serb'sky's National medical research center of psychiatry and neurology, Ministry of health of Russian Federation, Moscow, Russia

### SUMMARY:

Over recent years, the autobiographical memory's globalization role as a risk factor for the occurrence and chronicification of depressive disorders has been widely discussed in foreign literature. The article describes the relationship between the structure and content of autobiographical memory violations on one side, and the symptoms and manifestations of depression, on the other; describes the manifestation of the memories' globalization and the methods of its investigations. It is shown that the autobiographical memory globalization as a difficulty in actualizing specific events is related to the complex of cognitive dysfunctions – ruminative thinking, functional avoidance and reduction of executive control (regulatory functions). A brief description of MemFlex – a training program for increasing the specificity of autobiographical memory is given. There are formulated research directions of the further phenomenon of autobiographical memory globalization in patients with depression.

**KEY WORDS:** depressive disorders, chronicification of depression, cognitive factors, globalization, autobiographical memory, overgeneral autobiographical memory, cognitive psychotherapy.

**CONTACT:** olgapugovkina@yandex.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал  
**«Современная терапия психических расстройств»**

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
<b>Почтовый адрес</b>					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
<b>Адрес электронной почты</b>					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ "О защите персональных данных" от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: <a href="mailto:www.psypharma@yandex.ru">www.psypharma@yandex.ru</a>					