

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psichiatriya



N.M. Mikhaylova

Главный редактор

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

Зам. гл. редактора

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

Отв. секретарь

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

Редакционная коллегия

М.В. Алфимова, д. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Бохан, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья», Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)
О.С. Брусов, к. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.И. Гаврилова, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.Е. Голимбет, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.Н. Ениклопов, к. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
О.С. Зайцев, д. м. н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва, Россия)
М.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
А.Ф. Изнак, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.В. Калинин, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)
Д.И. Кича, проф., д. м. н., Медицинский институт РУДН (Москва, Россия)
Г.И. Кольеико, к. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Г.П. Костюк, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», МГУ им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
С.В. Костюк, проф., д. б. н., ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)
И.С. Лебедева, д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
И.В. Макаров, проф., д. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Е.В. Макушкин, проф., д. м. н., научно-медицинский центр детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Е.В. Малинина, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)
Ю.В. Микадзе, проф., д. психол. н., МГУ им. М.В. Ломоносова; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия)
М.А. Морозова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Олейчик, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Польская, проф., д. психол. н., ФГБОУ ВО МГППУ; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)
М.А. Самушия, проф., д. м. н., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)
Н.В. Семенова, д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Сиденкова, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)
А.Б. Смудевич, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Т.А. Солохина, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.К. Шамрей, проф., д. м. н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
К.К. Яхин, проф., д. м. н., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Респ. Татарстан, Россия)
Иностранные члены редакционной коллегии
Н.А. Алив, проф., д. м. н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Н.Н. Бутров, проф., Государственный университет Эйна (Детройт, США)
П.Дж. Ферхаген, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)
А.Ю. Клишова, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)
О.А. Скугаревский, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Editor-in-Chief

T.P. Klyushnik, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Deputy Editor-in-Chief

N.M. Mikhaylova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Executive Secretary

L.I. Abramova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board

M.V. Alfimova, Dr. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.A. Bokhan, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Research Institute of Mental Health, Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
O.S. Brusov, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.I. Gavrilova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.E. Golimbet, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.N. Enikolopov, Cand. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
O.S. Zaitsev, Dr. of Sci. (Med.), N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow, Russia)
M.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
S.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
A.F. Iznak, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.V. Kalinin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI Serbsky National Research Medical Center (Moscow, Russia)
D.I. Kicha, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
G.I. Kopeyko, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
G.P. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Healthcare of Moscow", Lomonosov Moscow State University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
S.V. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Research Centre for Medical Genetics" RF (Moscow, Russia)
I.S. Lebedeva, Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
I.V. Makarov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
E.V. Makushkin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific and Medical Center of Child Psychiatry FSAU "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E.V. Malinina, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the RF (Chelyabinsk, Russia)
Yu.V. Mikadze, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Lomonosov Moscow State University, FSBSI "Federal Center for Brain and Neurotechnologies" FMBA (Moscow, Russia)
M.A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.G. Neznanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
I.V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.A. Polskaya, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Moscow State University of Psychology & Education, G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents (Moscow, Russia)
M.A. Samushiya, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)
N.V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
A.P. Sidenkova, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)
A.B. Smulevich, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
T.A. Solokhina, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.K. Shamrey, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
K.K. Yakhin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan, Russia)
Foreign Members of Editorial Board
N.A. Aliyev, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
N.N. Boutros, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)
P.J. Verhagen, Dr. of Sci. (Med.), GgZ Centraal Mentale Instelling (Harderwijk, The Netherlands)
A.Yu. Klintsova, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)
O.A. Skugarovsky, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Founders:

**FSBSI "Mental Health Research Centre"
"Medical Informational Agency"**

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications
Certificate of registration: PI № ФС77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov
Issued 6 times a year.
The articles are reviewed.

The journal is included in the International citation database Scopus.

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

Publisher

"Medical Informational Agency"

Science editor

Alexey S. Petrov

Executive editor

Olga L. Demidova

Director of development

Elena A. Chereshkova

Address of Publisher House:

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

Address of Editorial Department:

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

Site of the journal: <https://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:
Moscow, Mosrentgen, Kievskoe highway, 21st km, 3, bld. 1;
- either by making an application by e-mail: miapubl@mail.ru or by phone: (499) 245-45-55.

Subscription

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

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

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

The journal is member of CrossRef.

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

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

By submitting an article to the editorial office, the authors accept the terms of the public offer agreement. The public offer Agreement and the Guidelines for Authors can be found on the website: <https://www.journalpsychiatry.com>

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

Учредители:

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН А.С. Тиганова.

Выходит 6 раз в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования Scopus.

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

Издатель

ООО «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон: (499) 245-45-55

Сайт: www.medbook.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Сайт журнала: <https://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по e-mail: miapubl@mail.ru или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка

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

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

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

Журнал участвует в проекте CrossRef.

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

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С договором публичной оферты и правилами для авторов можно ознакомиться на сайте: <https://www.journalpsychiatry.com>

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 15.02.2024

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007

contents



Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Diagnosics and Assessment of the Severity of Alzheimer's Disease: Machine Learning Algorithms Based on Markers of Inflammation <i>Androsova L.V., Simonov A.N., Senko O.V., Mikhaylova N.M., Kuznetsova A.V., Klyushnik T.P.</i>	6
Structural MRI of the Brain in Treatment-Resistant Schizophrenia <i>Dudina A.N., Tikhonov D.V., Vershinina O.Yu., Kaleda V.G., Lebedeva I.S.</i>	15
Clinical and Epidemiological Characteristics of a Contingent of Elderly Patients Treated in the Somatopsychiatric Department of a Multidisciplinary Hospital <i>Ryakhovskiy V.V., Mazus V.A.</i>	26
Psychosis Due to Osmotic (Pontine) Myelinolysis in Non-Hodgkin's Lymphoma: Case Report <i>Pichikov A.A., Tikhomirov D.I., Sorokin M.Yu., Lukina L.V., Grebenshchikova R.V.</i>	36
The Relationship between Emotional Burnout and the Quality of Life of Psychiatrists <i>Zrazhevskaya I.A., Bykov K.V., Topka E.O., Isaev R.N., Orlov A.M.</i>	47
Characteristics of Contrast Sensitivity and Ocular Microtremor in Schizophrenia <i>Kosikova A.V., Shoshina I.I., Lyapunov S.I., Guseinova Z.T., Lyapunov I.S., Radivilko A.A., Ivanov M.V.</i>	58



Scientific Reviews

MicroRNAs as Potential Biomarkers of Mental Disorders: Diagnostic and Prognostic Implications <i>Tereshchenko S.Yu.</i>	68
"Hierarchical" and "Modular" Models of Psychopathological Syndromes and Mental Functions <i>Pyatnitskiy N.Yu.</i>	78
Neurodevelopmental Disorders Caused by Genetic Defects in Structure of Glutamatergic Receptors <i>Abramov A.V., Makushkin E.V.</i>	90

СОДЕРЖАНИЕ



Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Диагностика и оценка тяжести болезни Альцгеймера: алгоритмы машинного обучения на основе маркеров воспаления Андросова Л.В., Симонов А.Н., Сенько О.В., Михайлова Н.М., Кузнецова А.В., Ключник Т.П.	6
Структурная МРТ головного мозга при терапевтически резистентной шизофрении Дудина А.Н., Тихонов Д.В., Вершинина О.Ю., Каледа В.Г., Лебедева И.С.	15
Клинико-эпидемиологическая характеристика контингента больных позднего возраста, получающих помощь в психосоматическом отделении многопрофильной больницы Ряховский В.В., Мазур В.А.	26
Психоз в связи с осмотическим (понтинным) миелинолизом при неходжкинской лимфоме: клинический случай Пичиков А.А., Тихомиров Д.И., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Гребенщикова Р.В.	36
Связь эмоционального выгорания и качества жизни врачей-психиатров Зражевская И.А., Быков К.В., Топка Э.О., Исаев Р.Н., Орлов А.М.	47
Характеристики контрастной чувствительности и микротремора глаз при шизофрении Косикова А.В., Шошина И.И., Ляпунов С.И., Гусейнова З.Т., Ляпунов И.С., Радвилко А.А., Иванов М.В.	58



Научные обзоры

МикроРНК как потенциальные биомаркеры психических расстройств: диагностическое и прогностическое значение Тереценко С.Ю.	68
«Иерархические» и «модулярные» модели психопатологических синдромов и психических функций Пятницкий Н.Ю.	78
Нарушения нейropsychического развития, обусловленные генетическими дефектами структуры рецепторов глутаматергической системы Абрамов А.В., Макушкин Е.В.	90

©Андросова Л.В. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 571.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-6-14>

Диагностика и оценка тяжести болезни Альцгеймера: алгоритмы машинного обучения на основе маркеров воспаления

Л.В. Андросова¹, А.Н. Симонов¹, О.В. Сенько², Н.М. Михайлова¹, А.В. Кузнецова³, Т.П. Ключник¹

¹ФГБУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Любовь Васильевна Андросова, androsL@mail.ru

Резюме

Обоснование: болезнь Альцгеймера (БА), как наиболее распространенная форма деменции, характеризуется ухудшением познавательных функций и нарушением поведения и обычно начинается с потери памяти о недавних событиях. Важен поиск биологических, чувствительных и доступных методов, которые можно было бы использовать для ранней диагностики БА и определения тяжести заболевания, которые могут применяться для ранней диагностики БА и оптимизации терапии. **Цель исследования:** разработка алгоритмов машинного обучения (МО) на основе таких воспалительных маркеров как энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональная активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) для диагностики и оценки тяжести БА. **Пациенты и методы:** в исследование включены 128 человек в возрасте от 55 до 94 лет ($73,7 \pm 7,9$ года), из которых 91 пациент был с диагнозом болезни Альцгеймера и 37 условно здоровых людей (контроль). В качестве классифицирующих признаков для построения моделей рассматривали показатели ЛЭ и α 1-ПИ в плазме крови. Для построения модели машинного обучения применяли следующие алгоритмы: метод оптимально достоверных разбиений (Optimal Valid Partition, OVP), логистическую регрессию (LR), метод опорных векторов (SVM), случайный лес (RF), градиент бустинга (GB) и метод статистически взвешенных синдромов (MCBC). Был использован программный пакет Data Master Azforus. Прогностическую эффективность построенных классификаторов оценивали по общей точности (accuracy), чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity), F-меры и ROC-анализа. **Результаты:** созданные алгоритмы машинного обучения позволили надежно разделить общую группу исследуемых (пациенты + условно здоровые), а также пациентов с различной тяжестью БА на 4 квадранта двумерной диаграммы в координатах ЛЭ и α 1-ПИ и показали близкую и достаточно высокую прогностическую эффективность. **Заключение:** разработанные алгоритмы машинного обучения показали близкую и достаточно высокую прогностическую эффективность для оценки тяжести БА на основе воспалительных маркеров (энзиматической активности ЛЭ и функциональной активности α 1-ПИ) и могут быть полезными для ранней диагностики заболевания и своевременного назначения терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, машинное обучение, метод оптимальных достоверных разбиений, алгоритмы бинарной классификации, активность лейкоцитарной эластазы, α 1-протеиназный ингибитор

Для цитирования: Андросова Л.В., Симонов А.Н., Сенько О.В., Михайлова Н.М., Кузнецова А.В., Ключник Т.П. Диагностика и оценка тяжести болезни Альцгеймера: алгоритмы машинного обучения на основе маркеров воспаления. *Психиатрия*. 2024;22(1):6-14. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-6-14>

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 571.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-6-14>

Diagnostics and Assessment of the Severity of Alzheimer's Disease: Machine Learning Algorithms Based on Markers of Inflammation

Lubov V. Androsova¹, Anatoly N. Simonov¹, Oleg V. Senko, Nataliya M. Mikhaylova¹, Anna V. Kuznetsova³, Tatyana P. Klyushnik¹

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

²Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics (IBCP) Organization Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Lubov V. Androsova, androsL@mail.ru

Summary

Background: as the most common form of dementia, Alzheimer's disease (AD) is characterized by cognitive and behavioral deterioration and usually begins with loss of memory of recent events. It is important to search for biological, sensitive and affordable methods that could be used for early diagnosis of AD and determine the severity of the disease, which can be used for

early diagnosis of AD and optimization of therapy. **Objective:** to develop machine learning algorithms based on such inflammatory markers as the enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of the α 1-proteinase inhibitor (α 1-PI) for diagnosing and assessing the severity of AD. **Patients and methods:** the study included 128 people aged 55 to 94 years (73.7 ± 7.9 years), of which 91 patients were diagnosed with Alzheimer's disease and 37 apparently healthy people (control). The indicators of LE and α 1-PI in blood plasma were used as classifying features for building models. The following algorithms were used to build a machine learning model: Optimal Valid Partition (OVP), logistic regression (LR), support vector machine (SVM), random forest (RF), gradient boosting (GB) and statistically weighted syndromes (WSWS). The predictive performance of the constructed classifiers was evaluated by the overall accuracy (accuracy), sensitivity (sensitivity), specificity (specificity), F-measure and ROC-analysis. **Results:** the developed machine learning algorithms made it possible to reliably divide the general group of subjects (patients + conditionally healthy), as well as patients with different AD severity, into 4 quadrants of a two-dimensional diagram in the LE and α 1-PI coordinates and showed close and fairly high predictive efficiency. **Conclusion:** the developed machine learning algorithms have shown close and sufficiently high prognostic efficacy for assessing the severity of AD based on inflammatory markers (enzymatic activity of LE and functional activity of α 1-PI) and, probably, can be useful for early diagnosis of the disease and timely administration of therapy.

Keywords: Alzheimer's disease, machine learning, optimal reliable partitioning, binary classification algorithms, leukocyte elastase activity, α 1-proteinase inhibitor

For citation: Androsova L.V., Simonov A.N., Senko O.V., Mikhailova N.M., Kuznetsova A.V., Klyushnik T.P. Diagnostics and Assessment of the Severity of Alzheimer's Disease: Machine Learning Algorithms Based on Markers of Inflammation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-6-14>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная причина деменции в позднем возрасте. Заболевание обычно начинается с ослабления памяти на недавние события и характеризуется неуклонно прогрессирующим ухудшением познавательных функций и нарушениями социальной адаптации [1]. Морфологическим субстратом в тканях головного мозга при данной патологии является повышение уровня амилоида- β (А β), составляющего внеклеточные сенильные бляшки, и гиперфосфорилирование тау-белка (p-тау), ассоциированного с микротрубочками. Чрезмерное фосфорилирование тау белка приводит к его агрегации и к переходу в нерастворимую форму с образованием нейрофибриллярных клубков (NFT) [2].

В настоящее время в мире насчитывается около 50 млн человек с деменцией, и к 2050 г. прогнозируется увеличение пациентов этой когорты до 131 млн, что определяет снижение их способности к самообслуживанию и ляжет тяжелым бременем на медицинские службы, а также приведет к значительному увеличению материальных затрат [3]. Используемые для лечения БА препараты могут лишь ненадолго замедлить развитие этого заболевания и ослабить прогрессирование на начальных этапах деменции [4, 5]. Тяжесть деменции зависит от этапа заболевания и скорости прогрессирования. Предполагается, что лечение заболевания на самых ранних этапах может оказать временный эффект. В связи с этим чрезвычайно актуален поиск чувствительных и доступных методов, которые могут быть использованы для ранней и доклинической диагностики БА и/или оценки тяжести уже развившегося заболевания.

Общепризнанным результатом исследований последних десятилетий стало представление о том, что важным патогенетическим звеном БА является нейровоспаление, ассоциированное с повышением воспалительных маркеров в крови пациентов [6–8].

В наших предыдущих исследованиях было показано повышение уровня медиаторных и острофазных молекул (ИЛ-6, СРБ и α 1-ПИ) в крови пациентов, а также снижение протеолитической активности ЛЭ по сравнению с контролем, коррелирующие со степенью снижения когнитивных функций [9]. ЛЭ — сериновая протеаза, содержится в азурофильных гранулах нейтрофилов, секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток и считается одним из главных участников воспаления. Основным регулятором активности данного фермента является α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), который способствует ограничению очага воспаления. Снижение активности ЛЭ при БА, предположительно, отражает нарушение проницаемости гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что способствует трансмиграции нейтрофилов в мозг [10–13].

В настоящем исследовании предпринята попытка создания алгоритмов машинного обучения на основе воспалительных маркеров ЛЭ и α 1-ПИ для диагностики тяжести БА. При этом необходимо иметь в виду, что существует большое количество алгоритмов бинарной классификации машинного обучения [14] и неизвестно, какой из них окажется наилучшим для решения конкретной задачи. Согласно NFL-теореме [15], универсальных алгоритмов, решающих разнообразные задачи с одинаково высокой точностью, не существует. Поэтому в данной работе использовали несколько алгоритмов бинарной классификации машинного обучения: метод оптимальных достоверных разбиений (ОДР); логистической регрессии; метод опорных векторов (SVM); случайный решающий лес (RF); градиентный бустинг (GB), генерирующий решающий лес и статистически взвешенных синдромов (МСВС) [16, 17].

Для оценки прогностической эффективности алгоритмов бинарной классификации использовали несколько видов метрик: общая точность (accuracy), чувствительность (sensitivity), специфичность (specificity), F-мера и ROC-анализ.

Целью настоящей работы явилась разработка модели машинного обучения при помощи алгоритмов бинарной классификации для отражения тяжести БА с использованием таких маркеров воспаления как ЛЭ и α 1-ПИ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в лаборатории нейроиммунологии (заведующий лабораторией проф. Т.П. Ключник) и лаборатории доказательной медицины и биостатистики (заведующий лабораторией А.Н. Симонов). Пациенты с БА были обследованы и проходили амбулаторное или стационарное лечение в отделе гериатрической психиатрии (заведующий отделом профессор С.И. Гаврилова) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор профессор Т.П. Ключник).

Критерии включения: возраст на момент обследования 55 лет и старше; диагноз болезнь Альцгеймера.

Критерии невключения: клинические и/или лабораторные признаки инфекционной или аутоиммунной патологии в течение двух месяцев до обследования.

Характеристика клинического материала

Группу пациентов с болезнью Альцгеймера составили 91 человек (56 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 55 до 94 лет ($73,7 \pm 7,9$ года). Диагноз болезни Альцгеймера был установлен согласно критериям ICD-10 и NINCDS-ADRDA [18]. Степень тяжести деменции: мягкая ($n = 23$), умеренная ($n = 43$) и тяжелая ($n = 25$) определяли по клиническим признакам с использованием шкалы CDR (Clinical Dementia Rating) [19], а также суммарного балла мини-теста психического состояния (Mini Mental State Examination, MMSE) [20]. Суммарный балл по шкале MMSE был в пределах 16–28 баллов при деменции легкой степени; от 16 до 24 баллов — при умеренной деменции и от 0 до 15 баллов при тяжелой. При разной тяжести деменции показатели оценочных шкал могут частично перекрываться.

Контрольную группу составили 37 практически здоровых лиц (18 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 55 до 79 лет ($64,6 \pm 6,6$ года) при диспансерном обследовании не обнаруживших признаков психических расстройств, обострения соматических заболеваний или симптомов острой инфекции.

Этические аспекты

Все обследуемые давали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 194 от 23.03.2014).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki

Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of FSBSI “Mental Health Research Centre” (protocol # 194 from March 23, 2014).

Иммунологическое исследование

Уровень воспалительных маркеров определяли в плазме крови, которую получали стандартным методом, используя вакутейнеры с напылением ЭДТА (КЗЕ, K_3EDTA).

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин- β -нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp), и оценивали в нмоль/мин \times мл (чувствительность метода 40 нмоль/мин \times мл) [21].

Функциональную активность α 1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл) (чувствительность метода 5 ИЕ/мл) [22].

Алгоритмы машинного обучения

Для построения прогностических моделей использовались подходы, основанные на методе оптимально достоверных разбиений (ОДР), логистической регрессии, методе опорных векторов (SVM), случайном решающем лесе, градиентном бустинге, генерирующий решающий лес и статистически взвешенных синдромов (MCBC).

Метод оптимальных достоверных разбиений (ОДР). Метод позволяет провести разбиение исследуемой выборки (пациенты + здоровые) на подгруппы, близкие по клинико-иммунологическим показателям. Верификация закономерностей, характеризуемых оптимальными разбиениями, производится с помощью специального варианта перестановочного теста [17]. ОДР можно рассматривать как звено между статистическими методами и машинным обучением. Он как бы разлагает сложную модель на множество простых оптимальных статистически значимых моделей без избыточных элементов, вклад каждого элемента модели проверяется на статистическую значимость.

Сравнительная оценка прогностической эффективности полученных моделей на тестовой выборке

Оценка прогностической эффективности полученных моделей дает возможность судить об их практической пригодности. Для оценки и сравнения прогностической эффективности построенных классификаторов использовали несколько видов метрик: точность, чувствительность, специфичность, F-мера и ROC-анализ.

Результатом работы любых классификаторов являются следующие четыре основных характеристики (числа), на основе которых, строят различные классификационные метрики.

1. TP (True Positive) истинно положительный исход — количество правильно классифицированных пациентов.
2. TN (True Negative) истинный отрицательный исход — количество ложно классифицированных пациентов.

Таблица 1. Сопряженность или матрица ошибок
Table 1 Conjugacy or error matrix

Предсказание/Prediction	Наблюдение/Observation		Сумма/Sum
	есть заболевание/there is a disease	нет заболевания/no disease	
есть заболевание/there is a disease	True Positive (TP)	False Positive (FP)	TP + FP
нет заболевания/no disease	False Negative (FN)	True Negative (TN)	FN + TN
сумма/sum	TP + FN	TN + FP	
	Sensitivity TPR = TP/(TP + FN)	Specificity TNR = TN/(TN + FP)	

3. FP (False Positive) ложноположительный исход — количество неверно классифицированных пациентов как здоровых.
4. FN (False Negative) ложноотрицательный исход — количество неправильно классифицированных здоровых как больных.

Эти четыре числа представлены в виде таблицы (табл. 1) сопряженности или матрицы ошибок (confusion matrix).

На основании этих четырех чисел строятся следующие метрики:

- 1) чувствительность (true positive rate (TPR)) — число правильных положительных прогнозов, деленное на общее количество положительных исходов, наилучшая чувствительность равна 1,0, а наихудшая — 0,0. $TPR = TP / (TP + FN)$;
- 2) специфичность (true negative rate (TNR)) — количество правильных отрицательных прогнозов, деленное на общее количество отрицательных исходов, лучшая специфичность — 1,0, а худшая — 0,0. $TNR = TN / (TN + FP)$;
- 3) общая точность (ассигасу) рассчитывается как число всех правильных прогнозов, деленное на общее количество исходов, иначе, отношение правильно классифицированных пациентов к общему количеству пациентов, $ассигасу = (TP + TN) / (TP + FP + FN + TN)$, наилучшая точность равна 1,0, а наихудшая — 0,0;
- 4) F-мера вычисляется по следующей формуле: $F = 2TP / (2TP + FP + FN)$.

ROC-анализ

Универсальным способом сравнения точности алгоритмов считается ROC-анализ. Кривая ROC — это способ визуализации эффективности бинарных классификатора. Количественным описанием ROC-кривой является площадь под этой кривой (AUC). Величина AUC, равная 1, соответствует идеальному классификатору, а значение, близкое к 0,5, признается плохой моделью, поскольку это эквивалентно случайной классификации. Принята следующая система для оценки эффективности классификаторов по величине AUC: 0,90–1 — отличный классификатор; 0,80–0,90 — хороший классификатор; 0,70–0,80 — удовлетворительный классификатор; 0,60–0,70 — плохой классификатор; 0,50–0,60 — неудачный классификатор.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ R (R version 3.6.1)

и STATA (version 12.1). Уровень статистической значимости был выбран при $p < 0,05$.

Графическое изображение распределения исследуемых (пациенты + контроль) представлено в виде двумерной диаграммы со значениями ЛЭ (горизонтальная ось) и $\alpha 1$ -ПИ (вертикальная ось).

Значимости распределений признаков ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ по четырем квадрантам оцениваются с помощью метода Краскела–Уоллиса с поправками на множественные сравнения по методу Sidak [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ методом ОДР

Метод оптимальных достоверных разбиений (ОДР) позволил выделить на двумерных диаграммах рассеяния области, где преобладают пациенты с близкими иммунологическими характеристиками.

На рис. 1 представлена двумерная диаграмма рассеяния изучаемой выборки в координатах ЛЭ (горизонтальная ось) и $\alpha 1$ -ПИ (вертикальная ось).

Как видно из рис. 1, все обследованные (пациенты + контроль) по иммунологическим показателям распределились неравномерно по 4 квадрантам. Пациенты с БА распределились в основном в 1-м (ЛЭ < 181,2 и $\alpha 1$ -ПИ > 45,05), 2-м (ЛЭ > 181,2 и $\alpha 1$ -ПИ > 45,05) и 4-м (ЛЭ < 181,2 и $\alpha 1$ -ПИ < 45,05) квадрантах, что свидетельствует о гетерогенности группы пациентов.

Группа контроля сосредоточилась преимущественно (94,6%) в правом нижнем квадранте (3-й) (ЛЭ > 181,2 и $\alpha 1$ -ПИ < 45,05). В этот квадрант попали также 13 (14,3%) пациентов с болезнью Альцгеймера.

В табл. 2 приведены характеристики иммунологических показателей квадрантов, полученных методом машинного обучения.

Как видно из табл. 2, 1-й квадрант характеризуется повышенной активностью $\alpha 1$ -ПИ, отражающей высокий уровень воспаления, и низкой активностью ЛЭ, выходящей за пределы нижнего диапазона значений контрольной группы (условно здоровых людей). В этот квадрант вошли 27 пациентов с БА (29,7% общего числа больных), из них 24 с умеренной и тяжелой стадией заболевания (88,9%) и три с легкой стадией (11,1%). Показатели этой группы пациентов характеризуются высоким уровнем воспаления и, предположительно, критическим нарушением проницаемости ГЭБ, в качестве маркера которого выступает низкий уровень ЛЭ.

Таблица 2. Иммунологические характеристики квадрантов (медиана [25-й;75-й перцентиль]), минимум-максимум
Table 2 Immunological characteristics of the quadrants (median [25; 75 percentile]), minimum-maximum

Показатели/Indicators	1-й квадрант/ 1 st quadrant (n = 27)	2-й квадрант/ 2 nd quadrant (n = 40)	3-й квадрант/ 3 rd quadrant (n = 48)	4-й квадрант/ 4 th quadrant (n = 13)
Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/Activity of LE, nmol/min × ml	158 [136,1; 170,2] 103,7–181,0 P (1–2) = 0,00000 P (1–3) = 0,00000 P (1–4) = 0,732334	203,6 [190; 222,6] 181,4–257,9 P (2–3) = 0,214506 P (2–4) = 0,000000	214,4 [197,1; 226,4] 181,4–247,3 P (3–4) = 0,000000	151 [144,4; 177] 127,0–180,4
Функциональная активность α1-ПИ, ИЕ/мл/ Functional activity α1-PI/ UI/ml	53,2 [47,7; 61,2] 45,1–69,0 P (1–2) = 0,689200 P (1–3) = 0,00000 P (1–4) = 0,00000	51,05 [48,4; 62,0] 45,1–68,0 P (2–3) = 0,00000 P (2–4) = 0,00000	37,85 [34,07; 41,0] 24–45 P (3–4) = 0,023461	42,6 [39,6; 44,4] 22,2–44,5

2-й квадрант также отличается высокой активностью α1-ПИ и равной/повышенной по сравнению с контролем активностью ЛЭ. В этот квадрант вошли 38 пациентов с БА, из них 31 — с легкой и умеренной степенью деменции от абсолютного числа больных (81,6%), 7 пациентов — с тяжелой стадией заболевания (18,4%) и два человека из контрольной группы (5,4%). Эту группу отличает высокий уровень воспаления и относительная сохранность ГЭБ.

3-й квадрант включает значения активности α1-ПИ и ЛЭ, находящиеся в пределах контрольного диапазона. В этот квадрант вошли показатели 35 человек из контрольной группы (94, 6%) и 13 пациентов с БА,

из них 8 — с мягкой деменцией (61,5%), 4 — с умеренной (30,8%) и 1 — с тяжелой деменцией (7,7%). В этой группе отсутствуют отклонения от нормы исследуемых признаков воспаления.

4-й квадрант отличает умеренное повышение активности α1-ПИ и низкая активность ЛЭ, выходящая за пределы нижнего диапазона контрольных значений. В этот квадрант вошли показатели 13 пациентов с БА (14,3%), среди них 12 пациентов — с умеренной и тяжелой стадией заболевания (92,3%) и 1 пациент — с мягкой деменцией (7,7%). Их характеризует умеренный уровень воспаления и, предположительно,

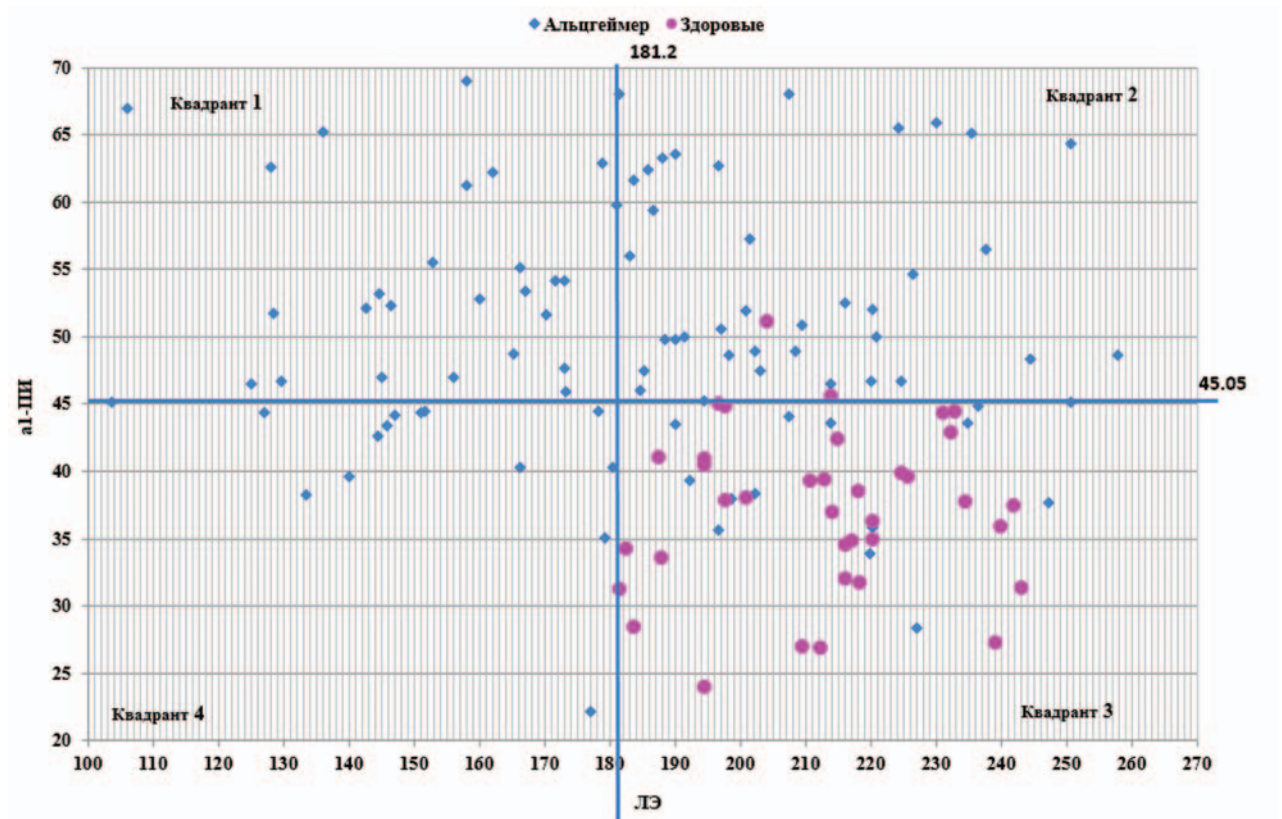


Рис. 1. Двумерная диаграмма рассеяния изучаемой выборки в координатах ЛЭ (горизонтальная ось) и α1-ПИ (вертикальная ось)

Fig. 1 Two-dimensional scatterplot of the studied sample in the coordinates LE (horizontal axis) and α1-PI (vertical axis)

Таблица 3. Уровень когнитивных нарушений по суммарному баллу шкалы MMSE у пациентов по квадрантам (медиана [25-й; 75-й перцентиль]), минимум-максимум

Table 3 The level of cognitive impairment according to MMSE scores in patients by quadrants (median [25; 75 percentile]), minimum-maximum

Показатели/Indicators	1-й квадрант/ 1 st quadrant (n = 27)	2-й квадрант/ 2 nd quadrant (n = 38)	3-й квадрант/ 3 rd quadrant (n = 13)	4-й квадрант/ 4 th quadrant (n = 13)
Мини-тест психического состояния/MMSE	14,0 [9; 17] 1-28 P (1-2) = 0,049099 P (1-3) = 0,006690 P (1-4) = 0,886726	17 [12; 22] 0-27 P (2-3) = 0,362769 P (2-4) = 0,118001	19 [17; 22] 6-24 P (3-4) = 0,014044	14 [10; 17] 0-23

Таблица 4. Эффективность работы классификаторов

Table 4 The efficiency of the classifiers

Метод МО/Machine learning method	Точность/ Accuracy	Чувствительность/ Recall	Специфичность/ Specificity	F-мера/ F-measure	ROC AUC
Логистическая регрессия/Logistics regression	0,828	0,65	0,90	0,66	0,899
SVM	0,844	0,73	0,89	0,73	0,89
Решающий лес/Decision forest	0,836	0,78	0,86	0,73	0,89
Градиентный бустинг/Gradient boosting	0,828	0,76	0,86	0,72	0,88
Статистически взвешенные синдромы (CBC)/ Statistically weighted syndromes (SWS)	0,836	0,84	0,84	0,75	0,88

критическое нарушение проницаемости ГЭБ, аналогично показателям пациентам из 1-го квадранта.

Проанализировано также изменение изучаемых показателей когнитивного функционирования пациентов в выделенных квадрантах (по баллам шкалы MMSE) (табл. 3).

Как видно из табл. 3, количества баллов по шкале MMSE самые минимальные в 1-м и 4-м квадранте, что связано с более тяжелой стадией заболевания пациентов с БА в отличие от суммы баллов MMSE у пациентов, чьи показатели оказались во 2-м и в 3-м квадрантах.

Использование пяти различных методов машинного обучения, включая логистическую регрессию, метод опорных векторов (SVM), случайный решающий лес (random forest), градиентный бустинг, генерирующий решающий лес (decision forest), статистически взвешенные синдромы, показало близкую и достаточно высокую прогностическую эффективность. Общая точность — 0,828–0,844, чувствительность — 0,65 ÷ 0,84,

специфичность — 0,84 ÷ 0,9, F — 0,66 ÷ 0,75 и ROC AUC — 0,88 ÷ 0,9 (табл. 3).

В табл. 4 приведены результаты анализа пяти алгоритмов машинного обучения, подтверждающие их высокую прогностическую эффективность и сходство.

Графически качество всех пяти классификаторов представлено ROC-кривыми на рис. 2.

Таким образом, метод оптимально достоверных разбиений с использованием воспалительных маркеров еще раз подтвердил гетерогенность группы пациентов с БА по иммунологическим показателям. В целом распределение показателей пациентов по выделенным квадрантам соответствовало различной степени тяжести БА, что свидетельствует о том, что активность ЛЭ и α1-ПИ являются адекватными и высокоэффективными классифицирующими признаками для оценки тяжести БА.

Сравнение полученных в данном исследовании диагностических алгоритмов с алгоритмами, разработанными на основе показателей ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) методом глубокой сверточной нейронной сети (CNN), приведенными в работе Н. Choi и К.Н. Jin (2018) [24], показало, что алгоритмы на основе выбранных иммунологических показателей значительно превосходят алгоритмы с использованием показателей ПЭТ по трудозатратам и общей стоимости диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные алгоритмы машинного обучения показали близкую и достаточно высокую прогностическую эффективность для оценки тяжести БА на основе воспалительных маркеров (энзиматической активности ЛЭ и функциональной активности α1-ПИ) и могут

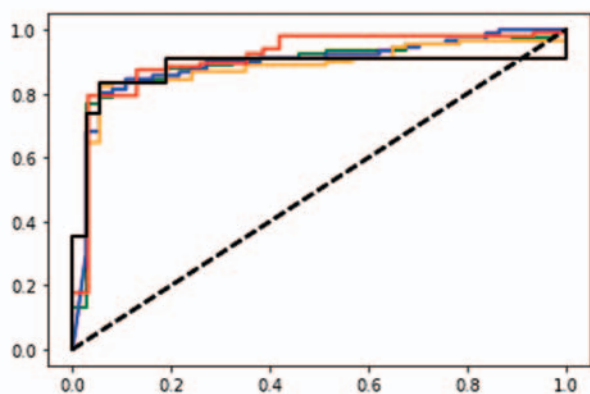


Рис. 2. ROC-кривые для пяти классификаторов

Fig. 2 ROC curves for five classifiers

быть полезными для ранней диагностики заболевания и своевременного назначения терапии. Дальнейшее развитие этого исследования предполагает применение разработанных алгоритмов для пациентов с мягкими когнитивными нарушениями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):313–321. doi: [10.14283/jpad.2021.15](https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15) PMID: 34101789.
- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*. 2016;15(5):455–532. doi: [10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4) PMID: 26987701.
- Karagiannidou M, Wittenberg R, Landeiro FIT, Park AL, Fry A, Knapp M, Gray AM, Tockhorn-Heidenreich A, Castro Sanchez AY, Ghinai I, Handels R, Lecomte P, Wolstenholme J; ROADMAP Group. Systematic literature review of methodologies and data sources of existing economic models across the full spectrum of Alzheimer's disease and dementia from apparently healthy through disease progression to end of life care: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020638. doi: [10.1136/bmjopen-2017-020638](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020638) PMID: 29884696; PMCID: PMC6009454.
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi: [10.3390/molecules25245789](https://doi.org/10.3390/molecules25245789) PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.
- Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, Malaplate C, Yen FT, Arab-Tehrany E. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13954. doi: [10.3390/ijms232213954](https://doi.org/10.3390/ijms232213954) PMID: 36430432; PMCID: PMC9697769.
- Bettcher BM, Johnson SC, Fitch R, Casaletto KB, Heffernan KS, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Carlsson CM, Neuhaus J, Bendlin BB, Kramer JH. Cerebrospinal Fluid and Plasma Levels of Inflammation Differentially Relate to CNS Markers of Alzheimer's Disease Pathology and Neuronal Damage. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(1):385–397. doi: [10.3233/JAD-170602](https://doi.org/10.3233/JAD-170602) PMID: 29439331; PMCID: PMC6007886.
- Popp J, Oikonomidi A, Tautvydaitė D, Dayon L,bacher M, Migliavacca E, Henry H, Kirkland R, Severin I, Wojcik J, Bowman GL. Markers of neuroinflammation associated with Alzheimer's disease pathology in older adults. *Brain Behav Immun*. 2017;62:203–211. doi: [10.1016/j.bbi.2017.01.020](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.020) Epub 2017 Feb 1. PMID: 28161476.
- Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM, Westendorp RG. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708–716. doi: [10.1111/j.1532-541.2007.01159.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-541.2007.01159.x)
- Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. *Российский психиатрический журнал*. 2017;(4):61–66. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Immunobiochemical markers of inflammation in development of age-associated dementia. *Russian Psychiatric Journal*. 2017;4:61–66. (In Russ.).
- Shimakura A, Kamanaka Y, Ikeda Y, Kondo K, Suzuki Y, Umemura K. Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 2000;858(1):55–60. doi: [10.1016/S0006-8993\(99\)02431-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02431-2) PMID: 10700596.
- Ushakumari CJ, Zhou QL, Wang YH, Na S, Rigor MC, Zhou CY, Kroll MK, Lin BD, Jiang ZY. Neutrophil Elastase increases vascular permeability and leukocyte transmigration in cultured endothelial cells and obese mice. *Cells*. 2022;11(15):2288. doi: [10.3390/cells11152288](https://doi.org/10.3390/cells11152288) PMID: 35892585; PMCID: PMC9332277.
- Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Hight B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):38. doi: [10.1186/s40478-022-01347-2](https://doi.org/10.1186/s40478-022-01347-2) PMID: 35331340; PMCID: PMC8944147.
- Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, Krenger W, Burbach GJ, Deller T, Coomaraswamy J, Staufenbiel M, Landmann R, Jucker M. Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci*. 2005;25(48):11125–11132. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005) PMID: 16319312; PMCID: PMC6725647.
- Fernandez-Delgado M, Cernadas E, Barro S. Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems? *Journal of Machine Learning Research*. 2014;15:3133–3181. Submitted 11/13; Revised 4/14; Published 10/14.
- Wolpert DH, Macready WG. No Free Lunch Theorems for Optimization. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*. 1997;1:67.
- Kuznetsova AV, Kostomarova IV, Senko OV. Modification of the method of optimal valid partitioning for comparison of patterns related to the occurrence of

- ischemic stroke in two groups of patients. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):114–123. doi: [10.1134/S105466181401009X](https://doi.org/10.1134/S105466181401009X)
17. Senko OV, Kuznetsova AV. A recognition method based on collective decision making using systems of regularities of various types. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010;20(2):152–162. doi: [10.1134/S1054661810020069](https://doi.org/10.1134/S1054661810020069)
 18. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–944. doi: [10.1212/wnl.34.7.93](https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.93). PMID: 6610841.
 19. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr*. 1982;140:3:566–572. doi: [10.1192/bjp.140.6.566](https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566) PMID: 7104545.
 20. Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975;12:189–198.
 21. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α 1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопр. мед. хим.* 1994;40(3):20–25. Dotsenko VL, Neshkova EA, Jarovaia GA. Docenko VL, Neshkova EA, Jarovaja GA. Vyjavlenie lejkocitarnoj jelastazy cheloveka iz kompleksa s plazmennym α 1-proteinaznym ingibitorom po ee jenzimaticheskoj aktivnosti s sinteticheskim substratom. [Detection of human leukocyte elastase from a plasma alpha-1-proteinase inhibitor complex by its enzymatic activity with a synthetic substrate]. *Vopr Med Khim*. 1994;40(3):20–25. (In Russ.). PMID: 8079434.
 22. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопр. мед. хим.* 1979;25(4):494–499. Nartikova VF, Pashkina TS. Unifitsirovannyi metod opredeleniia aktivnosti al'fa 1-antitripsina i al'fa 2-makroglobulina v syvorotke (plazme) krvi cheloveka [Uniform method for determining the alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin activity in human blood serum (plasma)]. *Vopr Med Khim*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.). PMID: 89758.
 23. Sidák ZK. Rectangular Confidence Regions for the Means of Multivariate Normal Distributions. *Journal of the American Statistical Association*. 1967;62(318):626–633. doi: [10.1080/01621459.1967.10482935](https://doi.org/10.1080/01621459.1967.10482935)
 24. Choi H, Jin KH. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting cognitive decline with deep learning of brain metabolism and amyloid imaging. *Behav Brain Res*. 2018;344:103–109. doi: [10.1016/j.bbr.2018.02.017](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.017) Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454006.

Сведения об авторах

Любовь Васильевна Андросова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатории нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

androsL@mail.ru

Анатолий Никифорович Симонов, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, лаборатория доказательной медицины и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>

simonov1951@rambler.ru

Олег Валентинович Сенько, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5586-3503>

senkoov@mail.ru

Наталья Михайловна Михайлова, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

MikhaylovaNM@yandex.ru

Анна Викторовна Кузнецова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория математической биофизики, ИБХФ им. Н.М. Емануэля РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0297-7013>

azforus@yandex.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Lubov V. Androsova, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

androsL@mail.ru

Anatoly N. Simonov, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Laboratory of Evidence-Based Medicine and Biostatistics, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0564-932X>

simonov1951@rambler.ru

Oleg V. Senko, Dr. of Sci. (Physics and Math.), Leading Researcher, Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5586-3503>

senkoov@mail.ru

Nataliya M. Mikhaylova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

MikhaylovaNM@yandex.ru

Anna V. Kuznetsova, Dr. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Mathematical Biophysics, N.M. Emanuel IBCP of RAS, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0297-7013>

azforus@yandex.ru

Tatyana P. Klyushnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 25.09.2023

Received 25.09.2023

Дата рецензирования 30.10.2023

Revised 30.10.2023

Дата принятия 19.12.2023

Accepted for publication 19.12.2023

Структурная МРТ головного мозга при терапевтически резистентной шизофрении

А.Н. Дудина, Д.В. Тихонов, О.Ю. Вершинина, В.Г. Каледа, И.С. Лебедева
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анастасия Николаевна Дудина, andudina95@gmail.com

Резюме

Обоснование: несмотря на значительный прогресс психофармакологии, терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ) остается вызовом для клиницистов. Предполагается, что этиопатогенез ТРШ отличается от патогенеза шизофрении, восприимчивой к терапии, что, возможно, лежит в основе отсутствия удовлетворительного ответа на большинство антипсихотиков. **Цель исследования:** определение морфометрических особенностей серого вещества головного мозга при ТРШ, а также анализ ассоциации этих показателей с клиническими характеристиками пациентов. **Пациенты и методы:** 21 праворукий пациент мужского пола с диагнозом параноидной шизофрении, соответствующей критериям терапевтической резистентности, а также 21 психически здоровый испытуемый того же пола и возраста прошли клиническое и МРТ обследование. Т1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer 7.1.1, в результате чего для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины и площади серого вещества коры, объема подкорковых образований, структур ствола мозга, отдельных ядер миндалевидного тела и отдельных субрегионов гиппокампа. Были проведены межгрупповые сравнения и рассчитаны корреляции с психометрическими показателями (PANSS, CDSS) и дозировкой антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. **Результаты:** у пациентов с ТРШ по сравнению со здоровыми испытуемыми обнаружена меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях, а также меньшие объемы миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра, отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа обоих полушарий. Напротив, объем правого бледного шара оказался больше у больных шизофренией по сравнению с нормой. **Выводы:** распространенное уменьшение серого вещества при ТРШ находит подтверждение в литературе, описывающей резистентность как свойство более тяжелой формы шизофрении, сильнее затрагивающей мозговые структуры. Неожиданным результатом оказалось увеличение объема бледного шара, которое пока не находит четкого объяснения.

Ключевые слова: терапевтически резистентная шизофрения, МРТ, толщина коры, гиппокамп, миндалевидное тело, прилежащее ядро, бледный шар

Для цитирования: Дудина А.Н., Тихонов Д.В., Вершинина О.Ю., Каледа В.Г., Лебедева И.С. Структурная МРТ головного мозга при терапевтически резистентной шизофрении. *Психиатрия*. 2024;22(1):15–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25>

RESEARCH

UDC 616.895.87; 612.82

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25>

Structural MRI of the Brain in Treatment-Resistant Schizophrenia

A.N. Dudina, D.V. Tikhonov, O.Yu. Verшинina, V.G. Kaleda, I.S. Lebedeva
FSBSI "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

Corresponding author: Anastasia N. Dudina, andudina95@gmail.com

Summary

Background: despite a significant progress of psychopharmacology, treatment-resistant schizophrenia (TRS) remains a challenge for clinicians. The etiology and pathogenesis of TRS probably differ from schizophrenia susceptible to therapy, which underlies the non-response to most antipsychotics. **Objective:** to establish morphometric gray matter brain structural features in TRS as well as to analyze the association of these parameters with the clinical characteristics of patients. **Patients and methods:** 21 right-handed male patients diagnosed with paranoid schizophrenia and meeting criteria for treatment resistance and 21 matched healthy controls underwent MRI and clinical examination. T1-weighted images were processed via FreeSurfer 7.1.1. For each subject average values for the cortex thickness and area, volumes of subcortical structures, brain stem structures, and separately volumes of the amygdala nuclei and hippocampal subregions were obtained. Intergroup comparisons and correlations with clinical scales (PANSS, CDSS) and antipsychotic dosage in chlorpromazine equivalent were calculated. **Results:** TRS patients

showed decreased gray matter thickness in frontal, temporal, parietal, occipital, cingulate and insular regions, volumes of the amygdala, hippocampus and nucleus accumbens, as well as a number of amygdala nuclei and hippocampal subregions bilaterally. The volume of the right globus pallidus, on the contrary, was increased. **Conclusion:** the widespread gray matter thinning in TRS confirmed the other researchs, which described resistance as a more severe form of schizophrenia that affects brain structures worse. The increase of globus pallidus volume is a surprising result, which is not yet clearly explained.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia, MRI, cortical thickness, hippocampus, amygdala, nucleus accumbens, globus pallidus

For citation: Dudina A.N., Tikhonov D.V., Verzhinina O.Y., Kaleda V.G., Lebedeva I.S. Structural MRI of the Brain in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):15–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс психофармакологии, терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ) остается вызовом для клиницистов. Около 30% пациентов с шизофренией не показывают значительной редукции психотической симптоматики в ответ на нейролептическую терапию [1]. Различный ответ на антипсихотики может объясняться тем, что этиопатогенез ТРШ отличается от патогенеза шизофрении, восприимчивой к психофармакотерапии. Предполагается, что шизофрения, отвечающая на терапию, относится к гипердофаминергическому подтипу с повышенным синтезом и высвобождением дофамина в стриатуме. Пациенты с этой формой заболевания реагируют на терапию антагонистами D2-рецепторов. Согласно этой же гипотезе терапевтически резистентную шизофрению относят к нормодофаминергическому подтипу, с неизменным уровнем дофамина в мозге, что может объяснять отсутствие значимого эффекта антагонистов D2-рецепторов [2].

Возможным иным патологическим процессом, лежащим в основе ТРШ, может быть дисфункция глутаматергической системы, что подтверждается исследованиями методом МР-спектроскопии, сообщающими о повышенном уровне глутамата в различных областях мозга при этом типе заболевания [3, 4]. Эта гипотеза находит подтверждение в исследованиях, посвященных клозапину — противорезистентному препарату в лечении шизофрении. Показано, что одним из механизмов его действия является подавление таламокортикальной глутаматергической передачи [5]. Однако некоторые исследователи в последние годы предлагают отойти от концепции категорического противопоставления терапевтически резистентной и нерезистентной шизофрении и предполагают, что патофизиология данных состояний перекрывается [6]. Предлагается говорить не о состояниях с изолированным нарушением дофаминергической или глутаматергической систем, а о преобладании нарушений в одной из систем. Кроме того, глутаматергическая и дофаминергическая системы не являются независимыми друг от друга. Предполагается, что дисфункция одной из систем приводит к нарушению работы другой системы [7].

Исследования структурной МРТ головного мозга при ТРШ демонстрируют меньший объем серого вещества мозга во многих корковых и подкорковых областях мозга. Эти изменения обнаруживаются как

по сравнению с нормой, так и по сравнению с шизофренией, восприимчивой к терапии [6, 8–14]. У пациентов с ТРШ по сравнению со здоровым контролем отмечают истончение коры в лобных [6, 8, 12, 14], височных [6, 8, 14], теменных [8, 13, 14], затылочных [8, 12, 14] и островковых [13] областях, мозжечке [8], а также уменьшение объемов таламуса [11], гиппокампа [10] и миндалевидного тела [13]. При сравнении групп нерезистентной шизофрении и ТРШ пациенты с ТРШ обнаруживают меньшую толщину коры лобных [6, 8, 9, 13, 14], височных [6, 8, 9], теменных [9, 13], затылочных областей [8], мозжечка [8], а также меньшие объемы гиппокампа [10], полосатого тела (стриатума) [11], бледного шара [11] и миндалевидного тела [11]. Предполагается, что более тяжелая атрофия серого вещества при ТРШ может быть связана с эксайтотоксичностью в связи с повышенным уровнем глутамата [3, 15]. То есть повышенный уровень глутамата индуцирует нейрональную гиперстимуляцию с повышением уровня внутриклеточного кальция, что вызывает каскад событий, приводящих к нейрональной смерти или повреждению [16].

Некоторые расхождения результатов исследований могут объясняться существованием внутри группы ТРШ еще одного подтипа шизофрении — ультрарезистентной шизофрении, не поддающейся терапии не только «неклозапиновыми» антипсихотиками, но и клозапином. Исследователи, выделившие ультрарезистентность в отдельную подгруппу, не обнаружили различий между объемами коры [8] и подкорковых образований [11] у пациентов с ТРШ и ультрарезистентностью. Однако при сравнении ультрарезистентной подгруппы со здоровыми атрофия серого вещества обнаружена в большем количестве областей мозга, чем при сравнении ТРШ с нормой [8]. Таким образом, можно предположить, что ультрарезистентность характеризует отдельный подтип шизофрении и ассоциирована с еще более тяжелой потерей серого вещества, чем при резистентности к «неклозапиновым» антипсихотикам.

Подытоживая, можно сказать, что работы, посвященные ТРШ, очерчивают данную патологию как более тяжелую и затрагивающую большее количество областей мозга. Однако такие исследования немногочисленны, проведены на небольших выборках, а их результаты неоднозначны и требуют воспроизведения.

Целью настоящего исследования стало определение морфометрических особенностей серого вещества головного мозга в группе ТРШ, а также анализ

ассоциации этих показателей с клиническими (психометрическими) характеристиками пациентов. Кроме того, развитие методов обработки показателей МРТ на данный момент позволяет оценить структурные особенности отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа, что, насколько известно авторам, ранее не было исследовано в этой группе пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа является частью широкомасштабного исследования, проводимого в отделе юношеской психиатрии (заведующий отделом доктор медицинских наук В.Г. Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор профессор Т.П. Ключник).

Выборка больных включала 21 пациента мужского пола (возраст $28,99 \pm 8,08$ года) с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0).

Критерии включения: наличие терапевтической резистентности (отсутствие улучшения состояния как минимум после двух курсов терапии разными антипсихотиками в достаточной дозировке длительностью более 6 недель каждый курс).

Критериями не включения при отборе испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые нейроинфекционные заболевания или черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин в анамнезе, леворукость, наличие противопоказаний к проведению МРТ.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 716 от 16.12.2020).

Ethical aspects

All examined participants signed the informed consent to take part in the study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The Local Ethical Committee of the MHRC (protocol # 716 from 16.12.2020) approved the research protocol.

Все пациенты принимали индивидуально подобранную медикаментозную терапию из следующих групп препаратов: нейролептики (в том числе клозапин), антидепрессанты, нормотимики, анксиолитики, противопаркинсонические средства. Среднесуточные дозы нейролептиков (в хлорпромазиновом эквиваленте) составляли от 625 до 4800 мг (в среднем $1382,07 \pm 897,15$ мг/сут). Кроме того, три пациента проходили курс электросудорожной терапии. Средний возраст начала заболевания составил $19,52 \pm 5,97$ года, средняя длительность заболевания $9,47 \pm 7,61$ года. В группу контроля вошел 21 психически здоровый испытуемый, подобранный

по полу, возрасту ($29,35 \pm 7,41$ года) и профилю латеральной организации.

Психометрическое обследование пациентов включало оценку по шкале позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и по шкале депрессии Калгари для шизофрении (Calgary depression scale for schizophrenia, CDSS). Средние значения по указанным шкалам составили: по шкале CDSS $8,10 \pm 4,53$ балла, по подшкале позитивных симптомов PANSS — $21,52 \pm 4,24$ балла, по подшкале негативных симптомов PANSS — $24,67 \pm 4,42$ балла, по подшкале общих психопатологических симптомов PANSS — $45,62 \pm 6,11$ балла. Продуктивная симптоматика была представлена преимущественно бредовыми (P1, $4,14 \pm 0,85$ балла) и галлюцинаторными (P3, $4,10 \pm 1,76$ балла) расстройствами. Среди негативных расстройств преобладали притупленный аффект (N1, $4,29 \pm 0,56$ балла) и эмоциональная безучастность (N2, $3,67 \pm 0,73$ балла), при этом минимальный балл среди субшкал негативных расстройств составлял $3,10 \pm 1,37$ балла (N5, нарушение абстрактного мышления). Наиболее выраженными общими психопатологическими симптомами были депрессия (G6, $4,00 \pm 1,10$ балла) и снижение критики к своему состоянию (G12, $4,05 \pm 0,92$ балла). Суммарный балл по шкале PANSS составил $91,81 \pm 12,40$ балла.

Магнитно-резонансная томография и обработка изображений

Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбополевого эхо: TR = 8 мс; TE = 4 мс, угол поворота 8 градусов, размер воксела $0,98 \times 0,98 \times 1,0$ мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0.

T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 7.1.1) [17] для детальной анатомической реконструкции МРТ-картины отделов мозга у каждого испытуемого. Получены модели кортикальных поверхностей с расчетом толщины и площади серого вещества (согласно атласу [18]), подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, прилежащее ядро, гиппокамп билатерально согласно встроенному атласу FreeSurfer [17]) с измерением их объемов, а также модели структур ствола мозга (продолговатый мозг, мост, верхние ножки мозжечка, средний мозг, объем всего ствола согласно атласу [19]). Кроме того, определены показатели объемов для 9 ядер миндалевидного тела, а также объемы всего миндалевидного тела билатерально согласно атласу [20] и объемы для 21 области гиппокампа и всего гиппокампа согласно атласу [21].

Статистический анализ

Межгрупповые сравнения по морфометрическим показателям осуществлялись в R 4.2.2. Был проведен множественный ковариационный анализ (или его непараметрический аналог, вычисленный в пакете R sm 2.2–5.7.1) с включением фактора возраста в качестве

ковариаты, а в случае сравнений по показателям объемов в качестве ковариаты дополнительно учитывался показатель интракраниального объема. Уровень значимости отличий корректировали на множественные сравнения отдельно для разных областей интереса. Модифицированным методом FDR ($q = 0.05$) [22] по количеству анализируемых анатомических регионов исследовали корковые области ($34 \times 2 = 68$ гипотез (толщина коры), $34 \times 2 = 68$ гипотез (площадь коры), подкорковые ($6 \times 2 = 12$ гипотез) и стволовые структуры (5 гипотез), а также миндалевидное тело ($10 \times 2 = 20$ гипотез) и гиппокамп ($22 \times 2 = 44$ гипотезы).

Корреляционный анализ проводился с помощью пакета R rrcor 1.1. Рассчитывали парциальные корреляции между показателями MPT, для которых были обнаружены межгрупповые различия, и следующими клиническими показателями: суммарным баллом шкалы PANSS (отдельно с суммарными баллами по субшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов и общим суммарным баллом), CDSS, а также с дозировками антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. Возраст учитывался как ковариата. Уровень значимости отличий корректировали на множественные сравнения отдельно для корковых (30 гипотез (толщина коры)), подкорковых (7 гипотез) областей интереса, а также областей миндалевидного тела (13 гипотез) и гиппокампа (29 гипотез) по количеству анализируемых анатомических областей интереса по модифицированному методу FDR ($q = 0.05$) [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

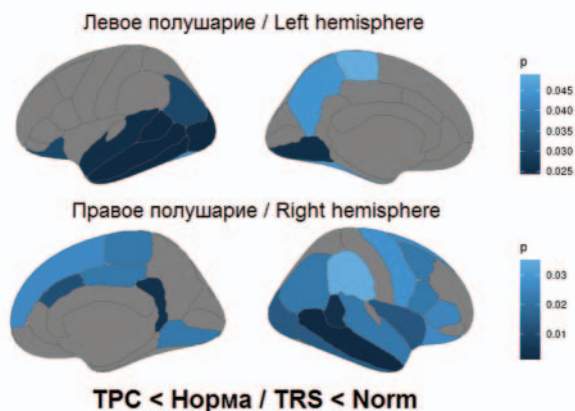


Рис. 1. Кластеры снижения толщины серого вещества в двух полушариях (согласно атласу R.S. Desikan и соавт. [18]) в клинической группе по сравнению с группой контроля

Примечание: Р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig. 1 Clusters of decreased gray matter thickness in two hemispheres (according to the atlas of R.S. Desikan et al. [18]) in the clinical group compared with the healthy controls

Note: The p-values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

Межгрупповые сравнения

У пациентов с резистентной шизофренией было обнаружено распространенное уменьшение толщины коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях (рис. 1, табл. 1). Различий в площади коры между клинической группой и контролем обнаружено не было.

При исследовании подкорковых образований было обнаружено, что у пациентов с резистентной шизофренией уменьшены объемы миндалевидного тела, гиппокамп и прилежащего ядра (рис. 2, табл. 2), а также ряда отдельных ядер миндалевидного тела (табл. 3), субрегионов и субполей гиппокампа (табл. 4) обоих полушарий. Объем правого бледного шара, напротив, оказался увеличен у клинической группы по сравнению со здоровым контролем (рис. 2, табл. 2).

Различий в объемах стволовых образований между клинической группой и контролем обнаружено не было.

Корреляционный анализ

Статистически значимых корреляций между психометрическими показателями, принимаемой антипсихотической терапией и нейровизуализационными показателями выявлено не было.

Обсуждение

У пациентов с резистентной шизофренией по сравнению с группой здоровых испытуемых обнаружены меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях, уменьшение объемов миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра, а также ряда отдельных ядер

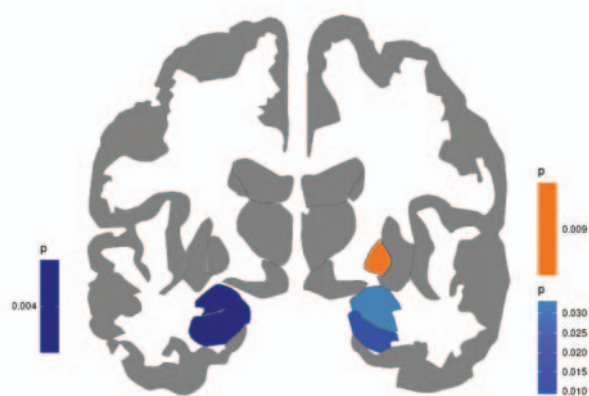


Рис. 2. Кластеры уменьшения (синий) и увеличения (оранжевый) объемов подкорковых образований в двух полушариях (согласно встроенному атласу FreeSurfer) в клинической группе по сравнению с группой контроля. р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig 2. Clusters of decreased (blue) and increased (orange) volumes of subcortical structures in two hemispheres (according to the built-in FreeSurfer atlas) in the clinical group compared with the healthy controls. The p-values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

Таблица 1. Межгрупповые различия толщины серого вещества между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05

Table 1 Intergroup differences of gray matter thickness between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Толщина серого вещества/Gray matter thickness	p-values	F	Контроль/ Control среднее/mean ± std	Пациенты/ Patients среднее/mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/СИ 95%
Левое полушарие/Left hemisphere						
Верхняя височная борозда/Superior temporal sulcus	0,024	8,7	2,64 ± 0,13	2,51 ± 0,18	0,77	0,13 1,42
Веретенообразная извилина/Fusiform gyrus	0,044	5,5	2,72 ± 0,11	2,64 ± 0,13	0,69	0,05 1,33
Нижняя теменная извилина/Inferior parietal gyrus	0,030	6,7	2,50 ± 0,09	2,43 ± 0,08	0,79	0,15 1,44
Нижняя височная извилина/Inferior temporal gyrus	0,024	10,5	2,84 ± 0,10	2,76 ± 0,08	0,99	0,33 1,65
Латеральная затылочная извилина/Lateral occipital gyrus	0,024	8,8	2,20 ± 0,10	2,11 ± 0,09	0,93	0,27 1,758
Латеральная орбитофронтальная извилина/Lateral orbitofrontal gyrus	0,030	–	2,68 ± 0,10	2,61 ± 0,10	0,66	0,02 1,30
Язычная извилина/Lingual gyrus	0,025	7,7	1,99 ± 0,13	1,90 ± 0,11	0,84	0,19 1,49
Средняя височная извилина/Middle temporal gyrus	0,024	8,8	2,89 ± 0,12	2,80 ± 0,09	0,90	0,25 1,56
Парацентральная доля/Paracentral lobule	0,049	5,1	2,48 ± 0,11	2,39 ± 0,13	0,69	0,05 1,33
Предклинье/Precuneus	0,044	–	2,43 ± 0,12	2,36 ± 0,10	0,68	0,04 1,33
Верхняя височная извилина/Superior temporal gyrus	0,025	8,0	2,83 ± 0,13	2,74 ± 0,12	0,78	0,13 1,43
Правое полушарие/Right hemisphere						
Верхняя височная борозда/Superior temporal sulcus	0,003	13,8	2,73 ± 0,16	2,57 ± 0,12	1,12	0,45 1,79
Передняя часть передней поясной извилины/Caudal anterior cingulate gyrus	0,012	10,1	2,47 ± 0,21	2,29 ± 0,15	0,97	0,31 1,63
Каудальная средняя лобная извилина/Caudal middle frontal gyrus	0,022	7,0	2,53 ± 0,10	2,45 ± 0,09	0,82	0,17 1,47
Нижняя теменная извилина/Inferior parietal gyrus	0,022	6,1	2,51 ± 0,08	2,44 ± 0,08	0,75	0,10 1,39
Нижняя височная извилина/Inferior temporal gyrus	0,014	8,7	2,84 ± 0,12	2,74 ± 0,11	0,89	0,23 1,54
Островок/Insula	0,013	9,2	3,11 ± 0,17	2,97 ± 0,12	0,93	0,27 1,58
Перешеек поясной извилины/Isthmus of the cingulate gyrus	0,003	13,9	2,41 ± 0,16	2,25 ± 0,14	1,06	0,39 1,72
Латеральная затылочная извилина/Lateral occipital gyrus	0,014	8,4	2,26 ± 0,12	2,16 ± 0,11	0,89	0,24 1,54
Латеральная орбитофронтальная извилина/Lateral orbitofrontal gyrus	0,026	5,2	2,59 ± 0,12	2,51 ± 0,10	0,71	0,07 1,36
Язычная извилина/Lingual gyrus	0,022	6,3	2,07 ± 0,12	1,98 ± 0,12	0,75	0,11 1,40
Средняя височная извилина/Middle temporal gyrus	0,001	19,5	2,97 ± 0,13	2,83 ± 0,12	1,12	0,45 1,79
Парацентральная доля/Paracentral lobule	0,022	6,7	2,46 ± 0,12	2,37 ± 0,09	0,81	0,16 1,46
Покрышечная часть нижней лобной извилины/Pars opercularis of the inferior frontal gyrus	0,022	6,5	2,66 ± 0,15	2,55 ± 0,13	0,73	0,08 1,37
Треугольная часть нижней лобной извилины/Pars triangularis of the inferior frontal gyrus	0,025	5,6	2,46 ± 0,12	2,39 ± 0,07	0,71	0,07 1,36
Задняя поясная извилина/Posterior cingulate gyrus	0,022	6,0	2,49 ± 0,10	2,40 ± 0,15	0,70	0,06 1,35
Прецентральная извилина/Precentral gyrus	0,028	–	2,60 ± 0,09	2,49 ± 0,12	1,03	0,36 1,69
Верхняя лобная извилина/Superior frontal gyrus	0,026	5,3	2,69 ± 0,11	2,63 ± 0,06	0,66	0,02 1,30
Верхняя височная извилина/Superior temporal gyrus	0,022	6,3	2,93 ± 0,15	2,82 ± 0,15	0,74	0,09 1,38
Надкраевая извилина/Supramarginal gyrus	0,035	4,4	2,57 ± 0,10	2,51 ± 0,10	0,63	–0,01 1,26

миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа обоих полушарий. Объем правого бледного шара, напротив, оказался больше у больных исследуемой группы по сравнению с нормой.

Истончение коры во множестве областей согласуется с данными литературы по ТРШ, показавшими сходные результаты [6, 8, 12–14], как и уменьшение объемов

гиппокампа, миндалевидного тела и прилежащего ядра [10, 11, 13].

В изученной выборке наиболее выраженное истончение коры отмечено в височной доле (см. рис. 1) — одном из самых ключевых локусов структурной патологии при шизофрении. Ранее было показано, что височная кора вовлечена в патогенез слуховых

Таблица 2. Межгрупповые различия объемов подкорковых образований между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости $< 0,05$

Table 2 Intergroup differences of subcortical volumes between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p-values	F	Контроль/Control среднее/mean ± std	Пациенты/Patients среднее/mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левое полушарие/Left hemisphere						
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,004	10,2	623,49 ± 104,86	532,22 ± 78,18	0,99	0,33 1,65
Миндалевидное тело/Amygdala	0,004	9,9	1821,48 ± 195,63	1660,63 ± 162,78	0,89	0,24 1,55
Гиппокамп/Hippocampus	0,004	–	4647,29 ± 528,79	4262,13 ± 355,48	0,85	0,20 1,51
Правое полушарие/Right hemisphere						
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,033	4,9	672,11 ± 91,01	610,18 ± 94,55	0,67	0,03 1,31
Миндалевидное тело/Amygdala	0,033	5,0	1976,66 ± 226,37	1833,42 ± 200,86	0,67	0,03 1,31
Гиппокамп/Hippocampus	0,009	9,0	4756,16 ± 510,93	4363,92 ± 410,94	0,85	0,19 1,50
Бледный шар/Globus pallidus	0,009	10,2	2129,30 ± 152,90	2296,15 ± 210,83	–0,91	–1,56 –0,25

Таблица 3. Межгрупповые различия объемов ядер миндалевидного тела между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости $< 0,05$

Table 3 Intergroup differences of amygdala nuclei volumes between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p-values	F	Контроль/Control среднее ± std	Пациенты/Patients среднее/mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левое миндалевидное тело/Left amygdala						
Добавочное базальное ядро/Accessory basal nucleus	0,046	3,9	280,44 ± 32,45	263,84 ± 23,02	0,59	–0,05 1,23
Базальное ядро/Basal nucleus	0,040	4,5	475,26 ± 54,84	447,00 ± 36,62	0,61	–0,03 1,24
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,006	12,4	195,34 ± 20,05	177,14 ± 15,26	1,02	0,36 1,68
Латеральное ядро/Lateral nucleus	0,020	7,3	694,72 ± 81,56	646,37 ± 50,03	0,71	0,07 1,36
Параламинарное ядро/Paralaminar nucleus	0,029	5,6	55,30 ± 5,81	51,91 ± 4,64	0,65	0,01 1,28
Правое миндалевидное тело/Right amygdala						
Добавочное базальное ядро/Accessory basal nucleus	0,045	3,9	304,33 ± 39,21	282,14 ± 34,26	0,60	–0,04 1,24
Передняя область миндалевидного тела/Anterior amygdaloid area	0,045	3,7	60,65 ± 8,04	55,55 ± 8,81	0,60	–0,03 1,24
Базальное ядро/Basal nucleus	0,045	4,5	497,35 ± 54,80	463,55 ± 49,64	0,65	0,01 1,29
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,028	7,1	203,49 ± 27,38	182,52 ± 23,89	0,82	0,17 1,47
Латеральное ядро/Lateral nucleus	0,022	9,2	724,95 ± 70,98	663,42 ± 62,10	0,92	0,27 1,58
Параламинарное ядро/Paralaminar nucleus	0,045	3,7	54,33 ± 5,22	51,53 ± 4,54	0,57	–0,06 1,21

вербальных галлюцинаций, самый распространенный и тяжелый симптом шизофрении, а также в патогенез расстройств мышления [23]. Если рассматривать подкорковые образования, то здесь патология была обнаружена в миндалевидном теле — структуре, играющей центральную роль в регуляции эмоций [24], а также в гиппокампе, который вовлечен в организацию памяти [25]. Гиппокамп и миндалевидное тело — соседние структуры, активно взаимодействующие друг с другом. Так, например, взаимодействие миндалевидного тела и гиппокампа вносит вклад в функционирование рабочей памяти [26], дефицит которой часто наблюдается

при шизофрении [27]. Сниженный объем гиппокампа и худшие показатели рабочей памяти ассоциированы с большим риском ТРШ по сравнению с нерезистентной шизофренией [10]. S. Walther и соавт. [28] продемонстрировали, что функциональная связь гиппокампа и миндалевидного тела коррелирует с выраженностью параноидной симптоматики у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Отдельные ядра миндалевидного тела и субполя гиппокампа при ТРШ, насколько известно авторам, рассмотрены впервые в данном исследовании. Однако полученные результаты распространенного уменьшения объемов ядер

Таблица 4. Межгрупповые различия объемов субрегионов и субполей гиппокампа между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05
Table 4 Intergroup differences of hippocampal subfields and subregions volumes between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p-values	F	Контроль/ Control среднее ± std	Пациенты/ Patients среднее/mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левый гиппокамп	0,001	20,2	3979,95 ± 377,11	3554,53 ± 353,08	1,16	0,49 1,84
Субполе CA1, тело/Subfield CA1, body	0,002	14,2	148,65 ± 16,74	127,46 ± 19,53	1,16	0,49 1,84
Субполе CA1, головка/Subfield CA1, head	0,002	14,1	594,49 ± 76,36	524,94 ± 54,22	1,05	0,39 1,72
Субполе CA3, головка/Subfield CA3, head	0,044	4,8	147,08 ± 24,21	133,20 ± 18,20	0,65	0,01 1,29
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,004	–	138,90 ± 15,15	124,63 ± 14,17	0,97	0,31 1,63
Субполе CA4, головка/Subfield CA4, head	0,008	8,8	149,22 ± 20,85	133,91 ± 15,22	0,84	0,19 1,49
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/ Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,003	–	157,66 ± 15,34	138,98 ± 15,61	1,21	0,53 1,89
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, головка/Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, head	0,006	10,0	178,90 ± 25,10	159,36 ± 17,85	0,90	0,24 1,55
Переходная зона гиппокамп–миндалевидное тело/ Hippocampus-amygdala transition area (HATA)	0,007	9,2	73,18 ± 10,87	63,94 ± 10,63	0,86	0,21 1,51
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, body	0,000	30,4	268,65 ± 21,88	232,70 ± 24,77	1,54	0,83 2,25
Молекулярный слой гиппокампа, головка/Molecular layer of the hippocampus, head	0,005	10,7	379,40 ± 48,73	341,59 ± 36,33	0,88	0,23 1,53
Околоподставочная область/Parasubiculum	0,003	12,0	80,36 ± 13,96	65,67 ± 15,99	0,98	0,32 1,64
Предподставочная область, тело/Presubiculum, body	0,017	7,0	206,53 ± 43,43	177,38 ± 31,91	0,76	0,12 1,41
Предподставочная область, головка/Presubiculum, head	0,039	5,2	159,98 ± 23,48	145,54 ± 21,54	0,64	0,00 1,28
Подставка, тело/Subiculum, body	0,002	15,2	283,17 ± 25,93	256,62 ± 25,45	1,03	0,37 1,70
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,002	–	1396,46 ± 111,63	1231,13 ± 117,03	1,45	0,75 2,15
Головка гиппокампа/Hippocampal head	0,003	12,5	1972,54 ± 250,62	1760,60 ± 186,97	0,96	0,30 1,62
Правый гиппокамп	0,003	13,2	3960,35 ± 387,98	3619,23 ± 309,22	0,97	0,31 1,63
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,000	30,3	142,19 ± 13,99	124,54 ± 9,94	1,45	0,75 2,16
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/ Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,000	38,2	158,47 ± 14,23	138,16 ± 11,62	1,56	0,85 2,28
Переходная зона гиппокамп–миндалевидное тело/ Hippocampus-amygdala transition area (HATA)	0,032	7,1	76,30 ± 14,91	64,78 ± 13,31	0,82	0,17 1,46
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, head	0,001	18,1	267,68 ± 27,64	237,57 ± 21,68	1,21	0,53 1,89
Околоподставочная область/Parasubiculum	0,036	6,1	71,20 ± 10,91	62,78 ± 11,46	0,75	0,11 1,40
Предподставочная область, тело/Presubiculum, body	0,004	11,9	186,48 ± 30,44	158,19 ± 23,05	1,05	0,38 1,71
Предподставочная область, головка/Presubiculum, head	0,036	6,3	147,60 ± 16,23	137,79 ± 11,56	0,70	0,05 1,34
Подставка, тело/Subiculum, body	0,000	23,8	279,75 ± 24,33	246,68 ± 22,96	1,40	0,70 2,09
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,000	26,0	1380,32 ± 117,73	1225,46 ± 102,15	1,41	0,71 2,10
Головка гиппокампа/Hippocampal head	0,036	6,3	1967,14 ± 254,39	1815,90 ± 164,43	0,71	0,06 1,35

миндалевидного тела и субполей гиппокампа согласуются с сообщениями о схожей картине изменений в этих областях на группах пациентов с шизофренией [29, 30]. Отличаются ли данные структурные нарушения при ТРШ от изменений при нерезистентной шизофрении предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Еще одна структура, объем которой был меньше, чем в контроле, — это прилежащее ядро. Этот основной элемент считается ключевой структурой, участвующей в опосредовании мотивационных и эмоциональных

процессов, является функциональным интерфейсом между лимбической и моторной системами [31]. Вовлечение прилежащего ядра, как части полосатого тела, в патогенез ТРШ также находит подтверждение в литературе. Так, например, J. Kim и соавт. [11] сообщают об уменьшении объема полосатого тела в группе больных с резистентностью к терапии по сравнению с невосприимчивыми к психофармакотерапии, а также отдельно об уменьшении объема прилежащего ядра в случаях ультрарезистентности и резистентности у пациентов,

отвечающих на терапию клозапином, по сравнению с респондерами.

Несколько неожиданным результатом представляется увеличение объема правого бледного шара в группе ТРШ по сравнению со здоровым контролем. Бледный шар участвует в регуляции движений и связан с работой системы вознаграждения [32]. Высказывалось предположение, что бледный шар может принимать участие в формировании чувства разочарования и активируется в ответ на сигналы, указывающие на отсутствие предстоящего вознаграждения [33]. Нарушение работы бледного шара может вносить вклад в формирование негативной симптоматики — исследование с помощью ПЭТ показало, что тяжесть негативной симптоматики при шизофрении коррелировала с гиперактивностью левого бледного шара [34]. J. Kim и соавт. (2019) [11] обнаружили уменьшение этой области в группе ТРШ и отдельно в группе больных с ультрарезистентностью по сравнению с пациентами-респондерами. У пациентов, восприимчивых к антипсихотикам, также был уменьшен билатерально объем бледного шара по сравнению с нормой. Однако в исследовании F. Sampedro и соавт. (2021) [36] у больных с терапевтически резистентными слуховыми вербальными галлюцинациями объем левого бледного шара оказался увеличен как по сравнению с восприимчивыми к терапии пациентами со слуховыми галлюцинациями, так и со здоровыми испытуемыми. Таким образом, можно предположить, что различия в изменении данной структуры могут быть связаны с клиническими особенностями групп.

В настоящем исследовании корреляций структурных показателей с баллами психометрических шкал найдено не было, но не исключены нелинейные зависимости или зависимости, которые существуют только на определенном этапе течения заболевания. По-прежнему остается открытым вопрос о возможном влиянии назначенной пациентам терапии. В метаанализ N. Hashimoto и соавт. (2018) [36] включены данные о том, что суточная дозировка антипсихотиков у пациентов с шизофренией положительно коррелировала с объемом левого бледного шара, тогда как длительность заболевания и антипсихотической терапии влияния на объем бледного шара не оказывала. В настоящей работе значимых корреляций с дневной дозировкой антипсихотиков обнаружено не было, однако пациенты принимали индивидуально подобранную терапию, состоящую из различных антипсихотиков и препаратов из других фармакологических групп, и такое разнообразие могло повлиять на результаты исследования. Кроме того, в одну группу были включены как пациенты с абсолютной резистентностью к любым антипсихотикам, так и пациенты, отвечающие на лечение клозапином, что тоже могло оказаться фактором влияния.

Определенным ограничением настоящей работы являются относительно небольшие объемы выборок, разнообразие методов терапии (несколько пациентов также проходили курс ЭСТ) и отсутствие «клинического»

контроля. Эти соображения определяют будущие направления исследований, включая расширение выборки и сравнение с группой восприимчивых к терапии пациентов с шизофренией. Кроме того, представляется перспективным изучение феноменов ультрарезистентности и резистентности у отдельной категории пациентов, отвечающих на клозапин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам исследования методами структурной МРТ головного мозга в группе пациентов с терапевтически резистентной шизофренией была обнаружена меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях, уменьшение объемов миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра, а также ряда отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа обоих полушарий по сравнению с группой здоровых испытуемых. Объем правого бледного шара при ТРШ, напротив, оказался увеличен. Распространенная атрофия серого вещества при ТРШ находит подтверждение в литературе, описывающей резистентность как более тяжелую форму шизофрении, сильнее затрагивающей мозговые структуры. Неоднозначным результатом является увеличение объема бледного шара, который не находит четкого объяснения в противоречивых результатах других исследований. Расхождения результатов могут быть связаны с клиническими особенностями заболевания, нельзя также исключать влияния принимаемой терапии. Планируется дальнейшее исследование терапевтической резистентности, в том числе отдельно ультрарезистентности и резистентности у пациентов, отвечающих на клозапин.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(2):239–265. doi: [10.1016/j.psc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006) Epub 2016 Mar 30. PMID: 27216902. doi: [10.1016/j.psc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006).
2. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry.* 2014;205(1):1–3. doi:10.1192/bjp.bp.113.138578
3. Ochi R, Plitman E, Patel R, Tarumi R, Iwata Y, Tsugawa S, Kim J, Honda S, Noda Y, Uchida H, Devenyi GA, Mimura M, Graff-Guerrero A, Chakravarty MM, Nakajima S. Investigating structural subdivisions of the anterior cingulate cortex in schizophrenia, with implications for treatment resistance and glutamatergic levels. *J Psychiatry Neurosci.* 2022;47(1):E1–E10. doi: [10.1503/jpn.210113](https://doi.org/10.1503/jpn.210113) PMID: 35027443; PMCID: PMC8842685.
4. Reyes-Madriral F, Guma E, Leon-Ortiz P, Gomez-Cruz G, Mora-Duran R, Graff-Guerrero A, Kegeles LS, Chakravarty MM, and de la Fuente-Sandoval C. Striatal

- glutamate, subcortical structure and clinical response to first-line treatment in first-episode psychosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110473. doi: [10.1016/j.pnpbp.2021.110473](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110473)
5. Fukuyama K, Kato R, Murata M, Shiroyama T, Okada M. Clozapine Normalizes a Glutamatergic Transmission Abnormality Induced by an Impaired NMDA Receptor in the Thalamocortical Pathway via the Activation of a Group III Metabotropic Glutamate Receptor. *Biomolecules*. 2019;9(6):234. doi: [10.3390/biom9060234](https://doi.org/10.3390/biom9060234) PMID: 31213006; PMCID: PMC6628267.
 6. Itahashi T, Noda Y, Iwata Y, Tarumi R, Tsugawa S, Plitman E, Honda S, Caravaggio F, Kim J, Matsushita K, Gerretsen P, Uchida H, Remington G, Mimura M, Aoki YY, Graff-Guerrero A, and Nakajima S. Dimensional distribution of cortical abnormality across antipsychotics treatment-resistant and responsive schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102852. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102852](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102852)
 7. McCutcheon RA, Krystal JH, and Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15–33. doi: [10.1002/wps.20693](https://doi.org/10.1002/wps.20693)
 8. Anderson VM, Goldstein ME, Kydd RR, Russell BR. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(7):pyv016. doi: [10.1093/ijnp/pyv016](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv016) PMID: 25716781; PMCID: PMC4540109.
 9. Barry EF, Vanes LD, Andrews DS, Patel K, Horne CM, Mouchlianitis E, Hellyer PJ, Shergill SS. Mapping cortical surface features in treatment resistant schizophrenia with in vivo structural MRI. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2019;274:335–344. doi: [10.1016/j.psychres.2019.02.028](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.028)
 10. Huang J, Zhu Y, Fan F, Chen S, Hong Y, Cui Y, Luo X, Tan S, Wang Z, Shang L, Yuan Y, Zhang J, Yang F, Li CR, Rowland LM, Kochunov P, Zhang F, Hong LE, Tan Y. Hippocampus and cognitive domain deficits in treatment-resistant schizophrenia: A comparison with matched treatment-responsive patients and healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020;297:111043. doi: [10.1016/j.psychres.2020.111043](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.111043)
 11. Kim J, Plitman E, Iwata Y, Nakajima S, Mar W, Patel R, Chavez S, Chung JK, Caravaggio F, Chakravarty MM, Remington G, Gerretsen P, Graff-Guerrero A. Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109839. doi: [10.1016/j.pnpbp.2019.109839](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109839)
 12. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Saramea F, Pascau J, Sanchez J, Martin-Loeches M, Munoz F, Desco M. Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):257–266. doi: [10.1016/j.pnpbp.2007.08.017](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.017)
 13. Quarantelli M, Palladino O, Prinster A, Schiavone V, Carotenuto B, Brunetti A, Marsili A, Casiello M, Muscettola G, Salvatore M, de Bartolomeis A. Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: a voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:325052. doi: [10.1155/2014/325052](https://doi.org/10.1155/2014/325052)
 14. Zugman A, Gadelha A, Assuncao I, Sato J, Ota VK, Rocha DL, Mari JJ, Belangero SI, Bressan RA, Britzke E, Jackowski AP. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1–3):81–86. doi: [10.1016/j.schres.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.002)
 15. Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):451–463. doi: [10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4)
 16. Kritis AA, Stamoula EG, Paniskaki KA, and Vavilidis TD. Researching glutamate — induced cytotoxicity in different cell lines: a comparative/collective analysis/study. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:91. doi: [10.3389/fncel.2015.00091](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00091)
 17. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012;62(2):774–781. doi: [10.1016/j.neuroimage.2012.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021)
 18. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–980. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021)
 19. Iglesias JE, Van Leemput K, Bhatt P, Casillas C, Dutt S, Schuff N, Truran-Sacrey D, Boxer A, Fischl B. Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI. *NeuroImage*. 2015;113:184–195. doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.02.065](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.065) Epub 2015 Mar 14. PMID: 25776214; PMCID: PMC4434226.
 20. Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, van der Kouwe AJW, Boyd E, Reuter M, Stevens A, Van Leemput K, McKee A, Frosch MP, Fischl B, Augustinack JC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage*. 2017;155:370–382. doi: [10.1016/j.neuroimage.2017.04.046](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.046) Epub 2017 May 4. PMID: 28479476; PMCID: PMC5557007.
 21. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, Roy N, Frosch MP, McKee AC, Wald LL, Fischl B, Van Leemput K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*. 2015;115:117–137. doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.04.042](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042) Epub 2015 Apr 29. PMID: 25936807; PMCID: PMC4461537.
 22. Benjamini Y, Hochberg Y. On the Adaptive Control of the False Discovery Rate in Multiple

- Testing With Independent Statistics. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 2016;25(1):60–83. doi: [10.3102/10769986025001060](https://doi.org/10.3102/10769986025001060)
23. Kaur A, Basavanagowda DM, Rathod B, Mishra N, Fuad S, Nosher S, Alrashid ZA, Mohan D, Heindl SE. Structural and Functional Alterations of the Temporal lobe in Schizophrenia: A Literature Review. *Cureus*. 2020;12(10):e11177. doi: [10.7759/cureus.11177](https://doi.org/10.7759/cureus.11177) PMID: 33262914; PMCID: PMC7689947.
 24. Sergerie K, Chochol C, Armony JL. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):811–830. doi: [10.1016/j.neubiorev.2007.12.002](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.12.002) Epub 2008 Jan 17. PMID: 18316124.
 25. Eichenbaum H. Time (and space) in the hippocampus. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;17:65–70. doi: [10.1016/j.cobeha.2017.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.06.010) PMID: 28840180; PMCID: PMC5565219.
 26. Li J, Cao D, Yu S, Xiao X, Imbach L, Stieglitz L, Sarnthein J, Jiang T. Functional specialization and interaction in the amygdala-hippocampus circuit during working memory processing. *Nat Commun*. 2023;14(1):2921. doi: [10.1038/s41467-023-38571-w](https://doi.org/10.1038/s41467-023-38571-w) PMID: 37217494; PMCID: PMC10203226.
 27. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39(6):889–905. doi: [10.1017/S0033291708004558](https://doi.org/10.1017/S0033291708004558) Epub 2008 Oct 23. PMID: 18945379.
 28. Walther S, Lefebvre S, Conring F, Gangl N, Nadesalingam N, Alexaki D, Wüthrich F, Rüter M, Viher PV, Federspiel A, Wiest R, Stegmayer K. Limbic links to paranoia: increased resting-state functional connectivity between amygdala, hippocampus and orbitofrontal cortex in schizophrenia patients with paranoia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(6):1021–1032. doi: [10.1007/s00406-021-01337-w](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01337-w) Epub 2021 Oct 12. PMID: 34636951; PMCID: PMC9388427.
 29. Barth C, Nerland S, de Lange AG, Wortinger LA, Hilland E, Andreassen OA, Jørgensen KN, Agartz I. In Vivo Amygdala Nuclei Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorders. *Schizophr Bull*. 2021;47(5):1431–1441. doi: [10.1093/schbul/sbaa192](https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa192) PMID: 33479754; PMCID: PMC8379533.
 30. Haukvik UK, Tamnes CK, Söderman E, Agartz I. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018;104:217–226. doi: [10.1016/j.jpsychires.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.012) Epub 2018 Aug 7. PMID: 30107268.
 31. Salgado S, Kaplitt MG. The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(2):75–93. doi: [10.1159/000368279](https://doi.org/10.1159/000368279) Epub 2015 Feb 18. PMID: 25720819.
 32. Münte TF, Marco-Pallares J, Bolat S, Heldmann M, Lütjens G, Nager W, Müller-Vahl K, Krauss JK. The human globus pallidus internus is sensitive to rewards — Evidence from intracerebral recordings. *Brain Stimul*. 2017;10(3):657–663. doi: [10.1016/j.brs.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.004) Epub 2017 Feb 14. PMID: 28254363.
 33. Wickens J. Toward an anatomy of disappointment: reward-related signals from the globus pallidus. *Neuron*. 2008;60(4):530–531. doi: [10.1016/j.neuron.2008.11.002](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.002) PMID: 19038211.
 34. Galeno R, Molina M, Guirao M, Isoardi R. Severity of negative symptoms in schizophrenia correlated to hyperactivity of the left globus pallidus and the right caudate. A PET study. *World J Biol Psychiatry*. 2004;5(1):20–25. doi: [10.1080/15622970410029903](https://doi.org/10.1080/15622970410029903) PMID: 15048631.
 35. Sampedro F, Roldán A, Alonso-Solís A, Grasa E, Portella MJ, Aguilar EJ, Núñez-Marín F, Gómez-Ansón B, Corripio I. Grey matter microstructural alterations in schizophrenia patients with treatment-resistant auditory verbal hallucinations. *J Psychiatr Res*. 2021;138:130–138. doi: [10.1016/j.jpsychires.2021.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.037) Epub 2021 Mar 25. PMID: 33852993.
 36. Hashimoto N, Ito YM, Okada N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Takemura A, Son S, Narita H, Yamamoto M, Tha KK, Katsuki A, Ohi K, Yamashita F, Koike S, Takahashi T, Nemoto K, Fukunaga M, Onitsuka T, Watanabe Y, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Kusumi I, Hashimoto R; COCORO. The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects. *Neuroimage Clin*. 2017;17:563–569. doi: [10.1016/j.nicl.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.004) PMID: 29201642; PMCID: PMC5702875.

Сведения об авторах

Анастасия Николаевна Дудина, младший научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3997-1782>

andudina95@gmail.com

Денис Витальевич Тихонов, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

denvt@list.ru

Ольга Юрьевна Вершинина, врач-рентгенолог, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6034-4698>

o.y.vershinina@gmail.com

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, заведующий отделом юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Ирина Сергеевна Лебедева, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

irina.lebedeva@ncpz.ru

Information about the authors

Anastasia N. Dudina, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3997-1782>

andudina95@gmail.com

Denis V. Tikhonov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

denvt@list.ru

Olga Y. Vershinina, Radiologist, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-000-6034-4698>

o.y.vershinina@gmail.com

Vasily G. Kaleda, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Youth Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Irina S. Lebedeva, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

irina.lebedeva@ncpz.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 12.10.2023 Received 12.10.2023	Дата рецензирования 12.12.2023 Revised 12.12.2023	Дата принятия 19.12.2023 Accepted for publication 19.12.2023
--	--	---

©Ряховский В.В. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-02-021; 616.89-02-053

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-26-35>

Клинико-эпидемиологическая характеристика контингента пожилых больных, пролеченных в соматопсихиатрическом отделении многопрофильного стационара

Вячеслав Вячеславович Ряховский¹, Вероника Алексеевна Мазус²

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

²ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Вячеслав Вячеславович Ряховский, ryakhovskij@yandex.ru

Резюме

Обоснование: коморбидность соматической и психической патологии — наиболее частая причина, осложняющая оказание медицинской помощи пациентам позднего возраста даже в условиях специализированного соматопсихиатрического отделения (СПО) многопрофильной больницы, что диктует необходимость дальнейшего изучения клинико-эпидемиологических особенностей данного контингента больных. **Цель исследования:** изучение клинико-эпидемиологических характеристик контингента больных позднего возраста, пролеченных за год в СПО многопрофильного стационара, в сравнении с аналогичными данными стационара психиатрического профиля. **Задачи исследования:** проанализировать демографическую структуру этого контингента, распределение в нем различных видов (категорий) соматической и психической патологии, маршрутов поступления, сроков и исходов лечения в СПО многопрофильной больницы. **Материалы и методы:** материалом исследования послужила медицинская документация выборки больных, пролеченных в течение 2019 г. в СПО Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы (общая численность пролеченных больных 3379 человек, из них 1456 в возрасте 65 лет и старше). Для проведения сравнительного анализа использованы данные эпидемиологического исследования в стационаре психиатрического профиля (Психиатрическая клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы), проведенного в том же 2019 г. **Результаты:** установлено, что в СПО многопрофильного стационара оказывается помощь неоднородной по структуре (демографической и клинико-диагностической) группе больных преимущественно позднего возраста (65 лет и старше). Наиболее частый диагноз — деменция различного генеза, осложненная тяжелой соматической патологией (острой или связанной с декомпенсацией хронического соматического заболевания). **Заключение:** пациенты пожилого и старческого возраста составляют больше половины контингента больных пролеченных в СПО многопрофильного стационара. Выявлены существенные различия в диагностическом распределении больных СПО молодого/среднего и пожилого возраста. Установлены особенности половозрастного распределения больных в указанных возрастных группах. Получены данные о более высокой летальности пациентов в возрасте 65 лет и старше. Наличие проблем в оказании помощи больным старших возрастных групп в СПО определяет необходимость ее усовершенствования. С этой целью целесообразно рассмотреть вопрос о создании модели СПО гериатрического профиля в условиях многопрофильного стационара для оказания неотложной психиатрической и соматической помощи больным пожилого возраста.

Ключевые слова: гериатрическая психиатрия, организация помощи, соматопсихиатрическое отделение, деменция, летальность

Для цитирования: Ряховский В.В., Мазус В.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика контингента больных позднего возраста, получающих помощь в психосоматическом отделении многопрофильной больницы. *Психиатрия*. 2024;22(1):26–35. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-26-35>

RESEARCH

UDC 616.89-02-021; 616.89-02-053

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-26-35>

Clinical and Epidemiological Characteristics of a Contingent of Elderly Patients Treated in the Somatopsychiatric Department of a Multidisciplinary Hospital

Vyacheslav Vyacheslavovich Ryakhovskiy¹, Veronika Alekseevna Mazus²

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

²City Clinical Hospital # 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Vyacheslav Vyacheslavovich Ryakhovskiy, ryakhovskij@yandex.ru

Summary

Background: comorbidity of somatic and mental pathology is the most common reason that complicates the provision of medical care to the elderly even under the conditions of a specialized somatopsychiatric department (SPD) of a multidisciplinary hospital, which dictates the need for further study of the clinical and epidemiological features of these patients population. **The aim of the study** was to investigate the clinical and epidemiological characteristics of a contingent of elderly patients treated over a year in SPD of a multidisciplinary hospital in comparison with similar data from a psychiatric hospital. **The objectives of the study** were to analyze the demographic structure of this contingent, the distribution of various types (categories) of somatic and mental pathology, routes of admission, time and outcomes of treatment in SPD of a multidisciplinary hospital. **Materials and methods:** the research material was the medical documentation of a sample of patients treated during 2019 in the SPD of the City Clinical Hospital # 1 named after. N.I. Pirogov of the Moscow Department of Health Protection (the total number of patients treated was 3379 people, of which 1456 were aged 65 and older). To conduct a comparative analysis, we used data from an epidemiological study in a psychiatric hospital (City Psychiatric Hospital # 13 of the Moscow Department of Health Protection), conducted in the same 2019 year. **Results:** it was established that in the SPD of a multidisciplinary hospital, care is provided to a heterogeneous (demographic and clinical-diagnostic) group of patients, predominantly of late age (65 years and older). The most common diagnosis is dementia of various origins, complicated by severe somatic pathology (acute or associated with decompensation of a chronic somatic disease). **Conclusion:** elderly and senile patients make up more than half of the contingent of patients treated in the SPD of a multidisciplinary hospital. Significant differences were revealed in the SPD diagnostic distribution of young-middle-aged and elderly patients. Special features of the gender and age distribution of patients in the indicated age groups were established. Data were obtained on a higher mortality rate for those aged 65 years and older. The presence of problems in providing care to patients of older age groups in SPD determines the need for its improvement. For this purpose, it is advisable to consider the issue of creating a model of SPD of geriatric profile in a multidisciplinary hospital to provide emergency psychiatric and somatic care to elderly patients.

Keywords: geriatric psychiatry, organization of care, somatopsychiatric department, dementia, mortality

For citation: Ryakhovskiy V.V., Mazus V.A. Clinical and Epidemiological Characteristics of a Contingent of Elderly Patients Treated in the Somatopsychiatric Department of a Multidisciplinary Hospital. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):26–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-26-35>

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность соматической и психической патологии психотического уровня — наиболее частая проблема в оказании медицинской помощи пациентам позднего возраста как в условиях многопрофильной больницы, так и психиатрического стационара. Этим обстоятельством была вызвана организация специализированных соматопсихиатрических отделений (СПО) в ряде многопрофильных стационаров. Сочетание тяжелой или ургентной соматической патологии и психотических расстройств (психозов и/или деменции) у больных пожилого возраста встречается с большой частотой в стационарах соматического профиля [1, 2]. Задачами СПО является обеспечение сложного для диагностики и лечения контингента пациентов разных возрастов. Для этих больных нередко требуется создание специальных условий содержания и квалифицированной мультипрофессиональной помощи [3, 4]. Особые диагностические и терапевтические трудности возникают в отношении больных пожилого и старческого возраста, а сложившаяся за последние десятилетия тенденция к продолжающемуся постарению населения [5, 6] делает задачи совершенствования специализированной медицинской помощи таким пациентам особенно актуальными. Это в свою очередь требует уточнения представлений о клинико-эпидемиологических характеристиках контингента пожилых пациентов с сочетанной ургентной соматической и психической патологией или с манифестацией (обострением) психотических расстройств у пожилых больных с декомпенсированной соматической патологией.

Цель исследования: изучение клинико-эпидемиологических характеристик контингента больных

пожилого возраста (65 и старше лет), пролеченных за год в СПО многопрофильного стационара, в сравнении с соответствующими данными о пожилых больных стационара общего психиатрического профиля.

Задачи исследования: 1) установить особенности половозрастного распределения пожилых пациентов СПО; 2) представить диагностическое распределение пациентов в этом контингенте в зависимости от основных видов (категорий) соматической и психической патологии; 3) дать характеристику указанному контингенту по маршрутам поступления, срокам и исходам лечения в СПО многопрофильной больницы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным материалом настоящей работы послужили отчетные данные о 3379 больных, пролеченных в СПО ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ г. Москвы (далее СПО) в 2019 г., 1456 из них были в возрасте 65 лет и старше. Отделение рассчитано на 56 коек (30 мужских и 26 женских). Средняя продолжительность лечения пациентов за изучаемый период составила 7 койко-дней.

При проведении сравнительного анализа клинико-эпидемиологических данных использованы результаты клинико-эпидемиологического обследования пациентов московской Психиатрической клинической больницы № 13 за 2019 г. (далее ПБ 13) [7, 8], а также сведения о возрастной структуре общего населения (далее «Население») Москвы в 2019 г. по данным Росстата на 1 января 2020 г. [9].

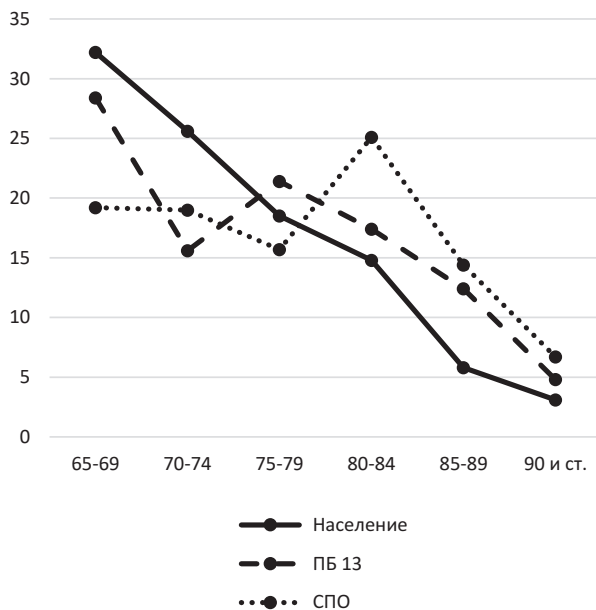
РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1. Сравнительное распределение по возрасту пожилой части населения Москвы, пациентов ПБ 13 и СПО многопрофильной больницы**Table 1** Comparative old age distribution of Moscow population, patients of Psychiatric hospital # 13 and somatopsychiatric unit of multi-field hospital

Возраст, годы/ Age	Население Москвы/Moscow population		ПБ 13/Psychiatric hospital # 13		СПО/Somatopsychiatric unit of multi- field hospital	
	n	%	n	%	n	%
65–69	605 209	32,2	434	28,4	279	19,2
70–74	481 062	25,6	239	15,6	276	19,0
75–79	348 116	18,5	327	21,4	228	15,7
80–84	279 038	14,8	266	17,4	365	25,1
85–89	109 924	5,8	190	12,4	210	14,4
90 +	58 011	3,1	73	4,8	98	6,7
Всего	1 881 360	100	1529	100	1456	100,0

Таблица 2. Распределение пролеченных пожилых (65 лет и старше) больных СПО по полу и возрасту
Table 2 Sex and age distribution of aged (65 +) patients of somatopsychiatric unit

Возраст, годы/Age, years	Мужчины/Males		Женщины/Females		Оба пола/Both	
	n	%	n	%	n	%
65–69	137	27,4	142	14,9	279	19,2
70–74	104	20,8	172	18,0	276	19,0
75–79	92	18,4	136	14,2	228	15,7
80–84	103	20,6	262	27,4	365	25,1
85–89	47	9,3	163	17,1	210	14,4
90 +	18	3,5	80	8,4	98	6,6
Всего/Total	501	100,00	955	100,00	1456	100,00

**Рис. 1.** Возрастная структура контингента больных пожилого возраста (65 лет и старше)

Примечание: СПО и ПБ 13 (в сравнении с возрастной структурой старших возрастных групп населения)

Fig. 1 Age distribution of patients' contingent 65+
Note: somatopsychiatric unit and psychiatric hospital #13 compared the aged population of Moscow

Среди пациентов СПО доля лиц в возрасте 65 лет и старше составляет 43,1%, что значительно превышает аналогичный показатель в контингенте больных ПБ 13 (23,8%) и в общем населении Москвы (15,9%) (табл. 1). Распределение по полу больных пожилого возраста в ПБ № 13 обнаружило почти трехкратное превышение числа женщин. Соотношение мужчин и женщин в этом случае составило соответственно 25,6 и 74,4% (501 мужчина и 1456 женщин). Среди пожилых пациентов, пролеченных в СПО в 2019 г., численность мужчин и женщин различалась почти вдвое (соответственно 501 мужчина и 955 женщин). В то же время в общем контингенте больных СПО соотношение мужчин и женщин оказалась очень близким — 1667 мужчин (49,3%) и 1712 женщин (50,7%).

Существенные различия обнаружены и в повозрастном распределении контингентов пожилых больных в СПО и ПБ 13, а также в структуре общего населения Москвы (рис. 1).

Повозрастное распределение лиц пожилого и старческого возраста в общем населении Москвы отражает естественный демографический процесс убыли населения по мере увеличения возраста. Среди пациентов ПБ 13 в целом прослеживается та же динамика, однако она несколько видоизменена из-за большего удельного веса больных старческого возраста (75–79 лет), а также из-за более медленного по сравнению с общим населением уменьшения доли больных старших

Таблица 3. Распределение видов соматической патологии в контингенте больных СПО, в том числе в зависимости от доли в нем лиц пожилого возраста

Table 3 Somatic disorders distribution in patients of somatopsychiatric unit depending of aged patients ratio

Виды соматической патологии/Somatic disorders	абс./abs	%	% больных в возрасте 65 и старше лет/% of patients 65+
Нервная система/Nervous system	375	11,1	40,3
Органы пищеварения/Digestive organs	373	11,0	33,5
Мочеполовая система/Genitourinary system	132	3,9	40,9
Онкологические/Oncological	131	3,9	58,8
Органы дыхания/Respiratory system	574	17,0	48,4
Сердечно-сосудистые/Cardiovascular diseases	517	15,3	72,9
Травмы и другие хирургические заболевания/Injuries and other surgical disorders	1212	35,9	30,3
Эндокринные/Endocrine	18	0,5	55,6
Прочие/Others	47	1,4	36,2
Всего/Total	3379	100,0	

возрастных групп. В нашей более ранней работе [8] было показано увеличение доли пожилых в контингенте больных психиатрического стационара, связанное с возрастанием частоты случаев деменции по мере старения. Вследствие этого и в СПО, и в ПБ все чаще госпитализируются пациенты с психотическими и поведенческими расстройствами, обусловленными деменцией старческого возраста.

Эта закономерность особенно заметна в возрастном распределении пожилых пациентов СПО. Доля больных 65–69 лет невелика (19,6%), почти такая же, как доля двух следующих возрастных групп — 70–74 года и 75–79 лет (19,0 и 15,7% соответственно); при этом доля больных 80–84 лет оказалась больше указанных выше возрастных групп (25,1%), и только в возрастной группе 85 и старше лет этот показатель заметно снижается (до 14,4%), оставаясь однако относительно

более высоким, чем в общем населении Москвы и среди пациентов ПБ 13.

Кроме того, обращают на себя внимание различия (по сравнению с общим населением): в распределении больных СПО по полу среди больных пожилого возраста (65 лет и старше), пролеченных в СПО, наблюдается преобладание женщин, которое становится более отчетливым по мере увеличения возраста. В отличие от этого в контингенте больных СПО молодого и среднего возраста (до 60 лет) преобладают мужчины (рис. 2). Такие различия потребовали своего объяснения.

Нарастающее по мере увеличения возраста преобладание женщин в поздних возрастных группах больных СПО совпадает с распределением по полу в общем населении, а значительное преобладание мужчин молодого и среднего возраста среди всех больных СПО противоречит аналогичным демографическим показателям в общем населении Москвы. С наибольшей

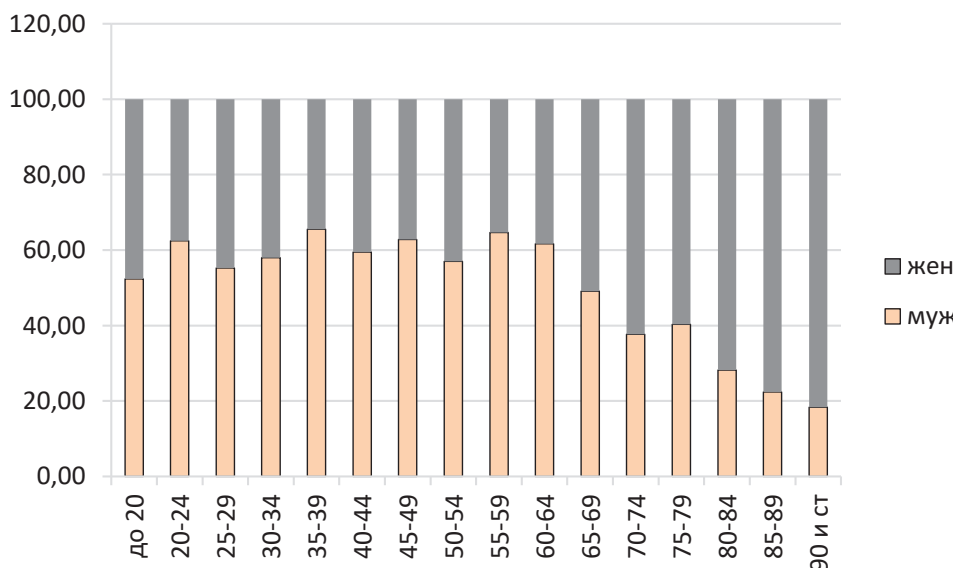


Рис. 2. Соотношение доли мужчин и женщин в разных возрастных группах пациентов СПО

Fig. 2 M/F ratio in different age groups of somatopsychiatric unit patients

Таблица 4. Сравнительный возрастно-половой состав группы больных СПО, госпитализированных в связи с травмами и другими хирургическими заболеваниями**Table 4** Comparative sex and age distribution in somatopsychiatric patients admitted with Injury and other surgical diseases

Возраст/Age	Пол/Sex	Суицид/Suicide		Без суицида/No suicide		Всего/Total	
		n	%	n	%	n	%
До 65 лет / < 65	м/m	216	25,6	296	35	512	60,6
	ж/f	156	18,5	177	20,9	333	39,4
Всего/Total		372	44,1	473	55,9	845	100,0
65 лет и старше/65+	м/m	54	14,7	44	12,0	98	26,7
	ж/f	132	36,0	137	37,3	269	73,3
Всего/Total		186	50,7	181	49,3	367	100,0

вероятностью можно предположить, что частота сочетания серьезных соматических и психических расстройств, требующих госпитализации в СПО, связана с преобладанием у мужчин разного рода ургентной, в том числе хирургической патологии, нередко связанной с профессиональной деятельностью или образом жизни мужчин молодого и среднего возраста.

Представляется невозможным проанализировать нозологическое распределение как соматической, так и психической патологии в контингенте больных СПО, поскольку в отчетных данных за 2019 г. этого подразделения пролеченные больные сгруппированы в объединенные виды (категории) заболеваний. В табл. 3 приведены данные о частоте отдельных видов (категорий) соматических расстройств в общем контингенте больных СПО, в том числе в зависимости от доли пациентов в возрасте 65 лет и старше в каждой соматической рубрике.

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, у больных СПО наибольшая численность и удельный вес соматической патологии относится к рубрике «Травмы и другие хирургические заболевания» — 1212 человек (35,9%). В то же время менее трети больных с хирургической патологией (30,3%) приходится на долю пациентов пожилого возраста. На рис. 3 отражена отчетливая тенденция к снижению частоты указанных расстройств в старших возрастных группах по мере увеличения возраста. У больных в возрастной категории 65 лет и старше показатель этой патологии примерно вдвое ниже, чем у пациентов более молодых возрастных групп. Скорее всего, такую закономерность можно связать с последствиями склонности молодых мужчин как к более опасным формам профессиональной деятельности и хобби, так и с более частой их приверженностью к злоупотреблению алкоголем или с агрессивными формами их реагирования на жизненные события или ситуации.

Важная особенность контингента больных, госпитализированных в СПО в связи с травмами и другой хирургической патологией, состоит в том, что почти половину из них (558 человек) составляют мужчины, пострадавшие в результате предпринятой суицидальной попытки (табл. 4).

Как известно [10], число завершенных суицидов в России зависит от пола и возраста суицидентов. По данным Росстата, в 2019 г. в Российской Федерации в результате самоубийств погибли 17 192 человека, из них 14 299 мужчин и 2893 женщины. Повозрастные показатели смертности от самоубийств по данным Росстата представлены на рис. 4. Как следует из приведенных данных, численность мужчин во всех возрастных группах многократно превышает численность женщин, погибших в результате суицида.

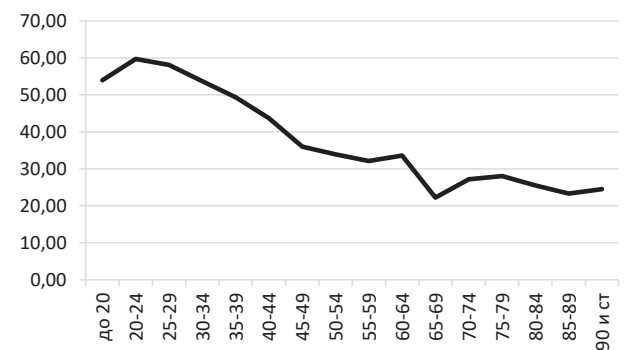
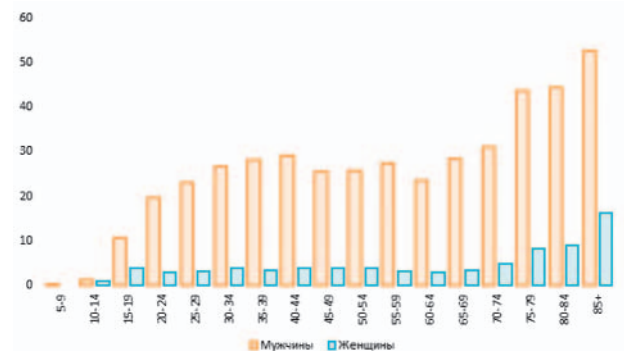
**Рис. 3.** Частота травм и других хирургических заболеваний среди больных СПО в зависимости от возраста**Fig. 3** Injury and other surgical diseases frequency in somatopsychiatric patients depending of age**Рис. 4.** Возрастные коэффициенты смертности от самоубийств на 100 тыс. населения (2019)**Fig. 4** Age coefficients of mortality due to suicide in 2019 (counted for 100 thousand people)

Таблица 5. Сроки пребывания в СПО в зависимости от возраста больных сердечно-сосудистыми, пульмонологическими и онкологическими заболеваниями

Table 5 Duration of hospitalization in somatopsychiatric unit depending the age of patients with cardiovascular, respiratory or oncological diseases

Возраст/Age	Сердечно-сосудистая система/ Cardiovascular system	Органы дыхания/Respiratory system	Онкологические заболевания/ Oncological diseases
Среднее число койко-дней			
Младше 50 лет/ < 50	5,0	7,6	6,0
50–54	5,3	7,1	3,7
55–59	5,6	7,8	12,5
60–64	5,5	11,2	9,6
65–69	5,5	9,2	9,7
70–74	5,7	11,3	11,5
75–79	5,4	12,2	9,2
80 и старше/80 +	5,2	10,5	9,7

Таблица 6. Пути поступления пациентов в СПО в зависимости от возраста

Table 6 Patient admission routes to somatopsychiatric unit depending the age of patients

Поступил из/Admitted from	До 65/< 65		После 65/65+	
	n	%	n	%
Из дома/From the patients' home	499	25,9	393	27,0
Психиатрическая больница/Psychiatric hospital	232	12,1	233	16,0
Интернат/From the asile	510	26,5	364	25,0
Соматическая больница/From the general hospital	682	35,5	466	32,0
Всего/Total	1923	100,00	1456	100,00

Возможно, именно бóльшая частота самоубийств среди мужчин находит отражение в значительном преобладании среди больных СПО пациентов мужского пола, госпитализированных после суицидальной попытки в связи с полученными травмами и другими хирургическими заболеваниями (216 мужчин и 156 женщин). Соотношение в группе больных пожилого возраста (54 мужчины и 132 женщины) может объясняться тем, что в старших возрастных группах населения численно преобладают женщины над мужчинами в соотношении 1,4:1,0 [9]. Кроме того, пациенты старших возрастных групп чаще умирают в результате суицида в связи с наличием у них множественной соматической патологии с одной стороны, с другой — мужчины, возможно, совершают более тяжелые суициды, приводящие к смертельному исходу [11]. При этом пожилые пациенты среди больных, поступивших в СПО с последствиями суицида, составили лишь небольшую часть (около 15%), причем только 54 из 186 человек были мужского пола. У пожилых мужчин чаще суицидальные действия заканчиваются летальным исходом, реже встречаются незавершенные суициды. Возможно, преобладание женщин отражает разнообразие преобладающей психической патологии в рассматриваемой группе больных позднего возраста.

У пожилых больных СПО преобладают две группы соматических расстройств — сердечно-сосудистые и пульмонологические. Среди поводов к госпитализации в СПО они занимают соответственно второе

и третье по частоте место. Известна зависимость частоты этих соматических заболеваний от возраста: так, частота ХОБЛ увеличивается от 3–6% в молодом возрасте до 50% после 70 лет [12]; по мере увеличения возраста растет и частота сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Поэтому то обстоятельство, что среди пациентов СПО с расстройствами органов дыхания почти половина, а с сердечно-сосудистыми заболеваниями почти три четверти приходится на возрастную группу 65 и старше лет, представляется вполне объяснимым. То же относится к онкологическим заболеваниям, частота которых среди всех пациентов СПО сравнительно невелика (3,9%), тогда как в группе больных 65 и старше лет на их долю приходится 58,8%. Вышесказанное можно отнести и к остальным соматическим расстройствам. Как следует из данных табл. 3, они занимают сравнительно небольшое место у всех больных СПО, но их доля резко увеличивается в группе пожилых пациентов СПО.

В табл. 5 представлены сроки лечения в СПО больных с наиболее частыми соматическими заболеваниями в зависимости от их возраста.

Проведенный анализ продолжительности лечения в СПО пожилых больных с наиболее частыми формами соматической патологии показал, что с увеличением возраста прослеживается не очень значительная, но несомненная тенденция к увеличению продолжительности пребывания больного на койке. Лишь в самой старшей возрастной группе этот показатель несколько

Таблица 7. Сравнительная частота психических расстройств в разных возрастных группах (до и после 65 лет)
Table 7 Comparative frequency of mental disorders in different age groups (before 65 or after)

Психические расстройства/Mental disorders	Возраст, годы/Age, years			
	до 65/before 65		65 и старше/65 +	
	n	%	n	%
Аффективные/Affective	99	5,2	26	1,8
Шизофреноподобные/Schizophrenia-like	648	33,7	245	16,8
Психопатоподобные/Psychopathy-like	404	21,0	26	1,8
Когнитивные расстройства/Cognitive disorders	772	40,1	1159	79,6
Всего/Total	1923	100,0	1456	100,0

сокращается, что может быть обусловлено увеличением вероятности летального исхода больных в наиболее поздних возрастных группах. По проанализированным отчетным данным СПО доля летальных исходов, не превышающая 2% среди больных до 60 лет, в более старшие возрастные периоды неуклонно возрастает и достигает 23% среди пациентов в возрасте 90 лет и старше.

Анализ путей поступления больных в СПО, в том числе в зависимости от их возраста, показал, что из дома поступило около 26% больных, из других соматических отделений многопрофильного стационара или других больниц — около 35%, из психиатрических больниц — около 15%, из интернатов — около 26%. При этом удельный вес поступлений из дома или из других госпитальных подразделений не зависит от возраста пациентов (табл. 6).

Отдельного рассмотрения требует зависимость частоты различных психических расстройств, наблюдавшихся у пациентов СПО, от их возраста. Поскольку СПО — учреждение, предусматривающее в основном госпитализацию по неотложным соматическим показаниям, детальная психиатрическая диагностика

здесь не является первостепенной задачей, поэтому в проанализированном годовом отчете приводятся групповые показатели психических расстройств (или их сочетания), определяющих психическое состояние пролеченных пациентов. В частности, в отчете отсутствует дифференциация этиологии синдрома деменции, что объясняется невозможностью в условиях СПО дифференцировать разные виды деменции, или разграничить психопатическое и психопатоподобное поведение, обусловленное врожденной личностной патологией или органическим поражением головного мозга и т.д. Все встречавшиеся в группе пациентов СПО психические расстройства объединены в четыре синдромальные рубрики: аффективные, шизофреноподобные, психопатоподобные расстройства, а также состояния когнитивного дефицита, объединяющие как случаи олигофрении, так и деменции.

Как показывают данные, приведенные в табл. 7, различия в синдромальной структуре в контингентах больных СПО молодого/среднего возраста и пожилых больных весьма существенны. Они в основном зависят от резкого преобладания у пожилых больных когнитивных расстройств; соответственно 79,6 и 40,1%.

Сравнительный анализ удельного веса и численности других психических расстройств среди пациентов СПО молодого/среднего возраста (64 и менее лет) и пожилых больных (65 лет и старше) обнаруживает еще более выраженные различия (рис. 5).

При этом доля аффективных расстройств как среди пациентов в возрасте до 65 лет, так и у пожилых больных 65 лет и старше незначительна — 5,2 и 1,8% соответственно. Удельный вес аффективных, шизофреноподобных и психопатоподобных расстройств среди пожилых больных существенно ниже, чем у больных молодого и среднего возраста.

Существенный параметр, который может отражать деятельность лечебно-профилактического учреждения и имеет принципиальное значение для демонстрации особенностей помощи пациентам позднего возраста, — это показатель летальности. Всего в СПО летальные исходы были зарегистрированы в 192 случаях, что составляет 5,7% всех исходов лечения за 2019 г. (табл. 8).

Наибольшая часть летальных исходов (167 случаев, 70 мужчин и 97 женщин) была зарегистрирована

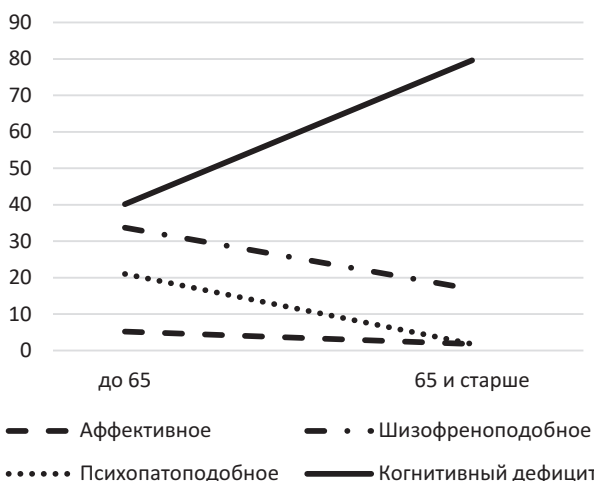


Рис. 5. Распределение основных групп психических расстройств у пациентов СПО разного возраста (до и после 65 лет)

Fig. 5 Distribution of main groups of mental disorders in somatopsychiatric unit patients (before 65 or after)

Таблица 8. Распределение летальных исходов в СПО в зависимости от пола и возраста больных (в скобках — доля больных, поступивших в связи с суицидом)

Table 8 Distribution of mortality due to suicide depending of sex and age (in parentheses there is a ratio of patients admitted with attempt suicide)

Возрастные группы/Age groups	Мужчины/Males		Женщины/Females		Оба пола/Both	
	всего	в том числе после суицида	всего	в том числе после суицида	всего	в том числе после суицида
До 65 лет/Before 65	14 (56%)	–	11 (44%)	1 (9,1%)	25 (100%)	1 (4%)
65 и старше/65+	70 (42%)	8 (11,4%)	97 (58%)	12 (12,4%)	167 (100%)	20 (12,0%)
Всего/Total	84 (43,7%)	8 (10%)	108 (56,3%)	13 (12,0%)	192 (100%)	21 (10,9%)

в группе пациентов 65 лет и старше: доля умерших пациентов этого возраста составила 11,7%, тогда как среди пациентов моложе 65 лет — всего 1,3%. Различия в показателе летальности в группе пожилых больных в 10 раз превышает соответствующий показатель для пациентов моложе 65 лет, различия статистически значимы ($\chi^2 = 164,22$; $p < 0,01$). При этом фактор возраста не оказывает значительного влияния на распределение пациентов по полу в рассматриваемых группах: 56% мужчин и 44% женщин в группе больных моложе 65 лет и соответственно 42% и 58% среди больных старше 65 лет.

Отдельно необходимо отметить различия в показателях смертности для случаев летального исхода, который наступил вследствие суицидальной попытки, т.е. для случаев отсроченно завершённого суицида: среди таких больных моложе 65 лет был один такой случай (4,0%), а в группе больных старше 65 лет доля таких случаев достигла 12,0%.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

СПО многопрофильного стационара предназначено для оказания помощи взрослым пациентам с сочетанной соматической и психической патологией, чаще всего ургентного характера. Однако различия в синдромальном распределении психических расстройств в разных возрастных группах определяет своеобразие возрастнo-половой структуры пациентов этого отделения. Контингент пациентов СПО можно подразделить на три группы. Первую группу составляют наиболее молодые больные (до 30 лет) — 18,3% от всего контингента больных СПО. Среди них преобладают мужчины, страдающие олигофренией, шизофреноподобными и психопатоподобными расстройствами, которым показано оказание медицинской помощи в условиях СПО в связи с травмами и другими хирургическими заболеваниями. При этом в рамках этой группы доля психопатоподобных расстройств заметно увеличивается с возрастом, а доля случаев когнитивных расстройств разной этиологии, том числе достигающих уровня деменции, напротив, уменьшается. Скорее всего, это можно связать с высоким показателем смертности для лиц молодого возраста, страдающих тяжелыми когнитивными расстройствами, обусловленными токсикоманией, последствиями черепно-мозговой травмы и др.

Вторую группу (37,98% больных) составляют больные среднего возраста (от 30–35 до 60–64 лет), в которой соотношение мужчин и женщин выравняется, все рассматриваемые психические расстройства представлены примерно одинаково, а их частота остается стабильной.

Третья, старшая возрастная группа (65 лет и старше), характеризуется преобладанием женщин, резким уменьшением доли психопатоподобных и менее выраженным уменьшением доли шизофреноподобных расстройств, а также прогрессирующей по мере увеличения возраста частотой случаев деменции, которые в самой старшей возрастной группе практически составляют все проявления психической патологии. Именно эта возрастная группа наиболее многочисленная в контингенте больных СПО, на ее долю приходится 43,7% всех больных.

Представленные данные позволяют сделать ряд важных выводов:

- в СПО многопрофильного стационара в настоящее время оказывается помощь очень неоднородному по своей структуре (демографическому и клинко-диагностическому) контингенту больных с преобладанием пациентов пожилого возраста (65 лет и старше);
- пациенты в возрасте старше 65 лет наиболее часто попадают в СПО в связи с деменцией различного генеза и тяжелой соматической патологией (острой или декомпенсацией хронического соматического заболевания): на таких пациентов приходится наибольшая часть летальных исходов в СПО (167 из 192 случаев);
- различия в диагностическом распределении контингента больных СПО пожилого и молодого/среднего возраста обуславливают необходимость применения различных диагностических, терапевтических и организационных подходов в оказании медицинской помощи;
- с учетом высокой интенсивности работы СПО (средняя продолжительность лечения больных составляет 7 койко-дней), в условиях такого подразделения вряд ли возможно осуществлять полноценное лечение острых психозов или случаев хронических психических заболеваний на фоне множественной соматической и церебральной патологии у лиц пожилого и старческого возраста, наиболее частой формой которой является деменция. В частности, маловероятно соблюдение в лечебном процессе рекомендаций, разработанных

в геронтопсихиатрии по лечению поведенческих и психических расстройств у пожилых больных с деменцией и психозами, или следовать клиническим и организационным подходам, разработанным Научным центром геронтологии по купированию острой или декомпенсированной соматической патологии в пожилом и старческом возрасте. Это в свою очередь может в определенной мере влиять на высокий уровень летальности в этой возрастной группе больных;

- с целью улучшения качества оказания медицинской помощи контингенту больных пожилого и старческого возраста было бы целесообразно рассмотреть возможность создания в структуре многопрофильного стационара пилотной модели СПО гериатрического профиля для оказания неотложной (краткосрочной или непродолжительной) психиатрической и соматической помощи больным пожилого возраста по неотложным показаниям, связанным как с острыми (или декомпенсированными) соматическими заболеваниями на фоне хронической психической патологии, так и с острыми психотическими состояниями у пожилых больных с тяжелыми или декомпенсированными соматическими заболеваниями.

Ограничением работы является анализ данных только одного СПО, что требует проведения более масштабного исследования контингентов с включением других подразделений аналогичного профиля.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Довженко ТВ, Бобров АЕ, Краснов ВН, Антипова ОС, Царенко ДМ. Психиатрическая помощь в первичном звене здравоохранения: обеспеченность и потребность. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(1):50–57. Dovzhenko TV, Bobrov AE, Krasnov VN, Antipova OS, Carenko DM. Psihiatricheskaya pomoshch' v pervichnom zvene zdravoohraneniya: obespechennost' i potrebnost'. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2016;26(1):50–57. (In Russ.).
2. Колпащиков ИН, Гаврилова СИ. Состояние спутанности у пожилых больных многопрофильного стационара (обсервационное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):13–19. Kolpashchikov IN, Gavrilova SI. Sostoyanie sputannosti u pozhihlyh bol'nyh mnogoprofil'nogo stacionara (observacionnoe issledovanie). *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(6):13–19. (In Russ.).
3. Holthoff-Detto V, Nienaber A, Bötel N, Rapp M. Komplexbehandlung bei schweren psychischen Erkrankungen im Alter — eine Positionsbestimmung [Complex treatment of severe mental illnesses in old age]. *Nervenarzt*. 2021;92(9):948–954. German. doi: 10.1007/s00115-021-01150-9 Epub 2021 Jun 17. PMID: 34142165.
4. Ряховский ВВ, Ротштейн ВГ, Шипилова ЕС. Соматопсихиатрическое гериатрическое отделение в многопрофильном стационаре: особенности контингента больных. *Психиатрия*. 2018;4:24–31. doi: 10.30629/2618-6667-2018-80-24-31. Ryakhovskiy VV, Rotshtein VG, Shipilova ES. Psychosomatic geriatric unit in multi-specialty hospital: characteristic of patient population. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;(80):24–31. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2018-80-24-31
5. Динамика продолжительности жизни в России за последние полвека и перспективы достижения уровня 80+. Заседание Демографической секции Центрального дома ученых РАН. Ссылка активна на 09.10.2023. <http://www.demoscope.ru/weekly/2018/0791/nauka01.php> Dinamika prodolzhitel'nosti zhizni v Rossii za poslednie polveka i perspektivy dostizheniya urovnya 80+. Zasedanie Demograficheskoy sekcii Central'nogo doma uchenyh RAN. (In Russ.). <http://www.demoscope.ru/weekly/2018/0791/nauka01.php>
6. Население России по полу и возрасту 2022 (на 2021): статистика, распределение. Ссылка активна на 09.10.2023. https://www.statdata.ru/nasel_pol_vozr?ysclid=ln8oodp47k559101922 Naselenie Rossii po polu i vozrastu 2022 (na 2021): statistika, raspredelenie. (In Russ.). https://www.statdata.ru/nasel_pol_vozr?ysclid=ln8oodp47k559101922
7. Ротштейн ВГ, Ряховский ВВ, Герасина ТВ. Стационарная помощь психически больным позднего возраста. *Психиатрия*. 2019;17(3):17–23. doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-3-17-23 Rotshtein VG, Ryakhovskiy VV, Gerasina TV. Inpatient Care for Mentally Ill People of Late Age. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2019;17(3):17–23. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-3-17-23
8. Ротштейн ВГ, Ряховский ВВ, Штинов АЕ. Клинико-эпидемиологическая характеристика стационарного контингента больных в рамках современной модели организации геронтопсихиатрической помощи. *Психиатрия*. 2021;19(1):26–33. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-26-33 Rotshtein VG, Ryakhovskiy VV, Shtinov AE. Clinical and Epidemiological Characteristics of the Contingent of Elderly in-Patients in a Frame of the Modern Model of Psychogeriatric Care. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):26–33. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-26-33
9. Численность населения Города Москвы столицы Российской Федерации город федерального значения за 1991–2020 год. Ссылка активна на 09.10.2023. <https://численность-населения.рф/город-москва-столица-российской-федерации-город-федерального-значения?ysclid=ln8uf8qwu9672683940> Obshchaya chislennost' naseleniya Goroda Moskvu stolicy Rossijskoj Federacii gorod federal'nogo znacheniya za 1991–2020 gg. (In Russ.). <https://>

численность-населения.рф/город-москва-столица-российской-федерации-город-федерально-го-значения?ysclid=ln8uf8qwu9672683940

10. Аминов И. Самоубийства и их профилактика в России, 2019 год: основные факты. Институт демографии Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики». <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0869/suicide.php>. Ссылка активна на 09.10.2023.
Aminov I. Samoubijstva i ih profilaktika v Rossii, 2019 god: osnovnye fakty. (In Russ.). Institut demografii Nacional'nogo issledovatel'skogo universiteta "Vysshaya shkola ekonomiki". (In Russ.). <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0869/suicide.php>
11. Носова ЕС, Спасенников БА, Александрова ОЮ. Эпидемиология самоубийств в мире и факторы риска суицидального поведения. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2021;4:4–17. doi: [10.25742/NRIPH.2021.04.001](https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.04.001)
Nosova ES, Spasennikov BA, Aleksandrova OYu. Epidemiologiya samoubijstv v mire i faktory riska suicidal'nogo povedeniya. *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvenno-zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2021;4:4–17. (In Russ.). doi: [10.25742/NRIPH.2021.04.001](https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.04.001)
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Москва, 2014. Ссылка активна на 09.10.2023. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/COPD2014may2.pdf>
Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. Moskva, 2014. (In Russ.). <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/COPD2014may2.pdf>
13. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Ссылка активна на 09.10.2023. <https://scardio.ru/content/Guidelines/2462-6169-1-SM.pdf>
Evropejskie rekomendacii po profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij v klinicheskoy praktike (peresmotr 2016). (In Russ.). <https://scardio.ru/content/Guidelines/2462-6169-1-SM.pdf>

Сведения об авторах

Вячеслав Вячеславович Ряховский, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7517-2454>
ryakhovskij@yandex.ru

Вероника Алексеевна Мазус, врач-психиатр, заведующий отделением, соматопсихиатрическое отделение, ГБУЗ г. Москвы, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3754-5333>
veroni2001@list.ru

Information about the authors

Vyacheslav V. Ryakhovskiy, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7517-2454>
ryakhovskij@yandex.ru

Veronika A. Mazus, Psychiatrist, Head of the Department, the Psychosomatic Department, the City Clinical Hospital # 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3754-5333>
veroni2001@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 09.10.2023
Received 09.10.2023

Дата рецензирования 20.10.2023
Revised 20.10.2023

Дата принятия 19.12.2023
Accepted for publication 19.12.2023

© Пичиков А.А. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ/
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.89-02-021, 616.89-02-083, 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-36-46>

Психоз в связи с осмотическим (понтинным) миелинолизом при неходжкинской лимфоме: клинический случай

А.А. Пичиков, Д.И. Тихомиров, М.Ю. Сорокин, Л.В. Лукина, Р.В. Гребенщикова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Алексей Александрович Пичиков, sigurros@mail.ru

Резюме

Введение: центральный понтинный миелинолиз (ЦПМ) — редкое неврологическое состояние. Сопровождающие его выраженные симптомы неврологических и психических нарушений мало описаны в литературе. Чаще всего ЦПМ развивается на фоне проведения инфузионной терапии и форсированной коррекции гипонатриемии. Ввиду трудностей диагностики, отсутствия четких алгоритмов ведения данной категории пациентов высока частота инвалидизации, персистирующих неврологических и психиатрических симптомов, летальных исходов. **Цель исследования** — проанализировать клинические проявления психотических расстройств при ЦПМ на примере клинического наблюдения неходжкинской лимфомы. **Пациентка и метод:** клинический анализ психических нарушений у пациентки 14 лет с диагнозом неходжкинской лимфомы. **Результаты:** особенности психотических расстройств составляют полиморфизм клинических проявлений психоза, кататонические нарушения, присоединившиеся на конечном этапе неврологические симптомы, развитие психоза в связи с ЦПМ при проведении цитотоксической терапии. Представлен полугодовой катмнез заболевания и антипсихотической терапии препаратами первого поколения. **Заключение:** ЦПМ может развиваться на фоне проведения цитотоксической инфузионной терапии у пациентов с неходжкинской лимфомой и сопровождаться выраженными психотическими нарушениями. Низкая осведомленность врачей-психиатров об особенностях курации пациентов с ЦПМ требует исследований для разработки и совершенствования практик своевременной диагностики и лечения подобных состояний.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, центральный понтинный миелинолиз, нейропсихиатрические нарушения, клинический случай

Для цитирования: Пичиков А.А., Тихомиров Д.И., Сорокин М.Ю., Лукина Л.В., Гребенщикова Р.В. Психоз в связи с осмотическим (понтинным) миелинолизом при неходжкинской лимфоме: клинический случай. *Психиатрия*. 2024;22(1):36–46. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-36-46>

RESEARCH/CASE REPORT

UDC 616.89-02-021, 616.89-02-083, 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-36-46>

Psychosis Due to Osmotic (Pontine) Myelinolysis in Non-Hodgkin's Lymphoma: Case Report

A.A. Pichikov, D.I. Tikhomirov, M.Yu. Sorokin, L.V. Lukina, R.V. Grebenshchikova

FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology", St. Peterburg, Russia

Corresponding author: Alexey A. Pichikov, sigurros@mail.ru

Summary

Introduction: central pontine myelinolysis (CPM) is rare neurological condition. The severe symptoms of neurologic and psychiatric disorders accompanying this condition are not sufficiently disclosed in the literature. Most often CPM develops on infusion therapy and forced correction of hyponatremia. The complexity of diagnosis and the lack of certain algorithms for the management of this category of patients cause a high frequency of disability, persistent neurological and psychiatric symptoms, and lethal outcomes. **The aim** was to present and analyze clinical picture of psychosis in CPM on the example of non-Hodgkin's lymphoma case report. **Patient and method:** clinical analysis of disorders in 14-years old patient with diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. **Results:** clinical polymorphism of psychotic features, catatonic disorders, neurological symptoms at the end stage and development of psychosis associated with CPM during cytotoxic treatment. A year and a half follow-up of the first generation antipsychotics administration is presented. **Conclusion:** CPM may occur on cytotoxic infusion therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma and be accompanied by severe psychotic disorders. Thus, practitioners should be aware of the risks of this condition, its diagnostic and therapeutic options when working with these patients.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, central pontine myelinolysis, neuropsychiatric disorders, case report

For citation: Pichikov A.A., Tikhomirov D.I., Sorokin M.Yu., Lukina, R.V. Grebenshchikova L.V. Psychosis Due to Osmotic (Pontine) Myelinolysis in Non-Hodgkin's Lymphoma: Case Report. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):36–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-36-46>

ВВЕДЕНИЕ

Центральный понтинный миелолиз (ЦПМ), или осмотический демиелинизирующий синдром, развивается остро, характеризуется симметричной демиелинизацией центральных отделов моста головного мозга, которая распространяется от срединной линии и захватывает проводящие пути основания ствола мозга. Это состояние часто приводит к стойким инвалидирующим неврологическим расстройствам или летальному исходу. Клиническая картина при ЦПМ характеризуется выраженным полиморфизмом и сочетанием неврологических и психических нарушений, что существенно затрудняет его диагностику. На сегодняшний день описано несколько клинических случаев ЦПМ при лимфомах как ходжкинского [1, 2], так и неходжкинского типа [3]. Однако в клинических презентациях симптоматика была представлена доминирующими неврологическими симптомами. На основании проведенного анализа отечественных и зарубежных источников ранее не задокументировано случаев психотических эпизодов у пациентов с вторично развившимся ЦПМ (без признаков экстрапонтинного миелолиза) с неходжкинской лимфомой на фоне цитотоксической терапии. Не сформированы алгоритмы ведения подобных клинических случаев на этапе острого состояния и дальнейшей курации пациентов. В ранее описанных клинических случаях применяли атипичные нейролептики [4, 5] и лишь в единичном случае использовали типичный антипсихотик галоперидол [6]. В настоящем клиническом случае была возможной совокупная оценка катамнеза, что может предоставить дополнительную информацию врачам-специалистам.

Клиническое описание

Пациентка X в возрасте 14 лет находилась на стационарном лечении в отделении лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» с 12.12.2019 по 20.12.2019 с диагнозом «психотическое смешанное расстройство в связи с другими заболеваниями» (F06.337).

Этические аспекты

Добровольное информированное согласие пациентки, а также ее законного представителя на описание и публикацию данного клинического случая были получены в рамках клинического разбора, подготовленного для заседания Совета молодых ученых ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России младшим научным сотрудником отделения лечения лиц молодого возраста А.В. Начатой. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» (протокол № 23–262 от 14.06.2023).

Ethic aspects

Patient and her parents signed the informed consent to take part in a study and for publication of case. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol # 23–262 from 14.06.2023). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Пациентка поступила в стационар в связи с жалобами родственников на ее «неадекватное поведение» (нецеленаправленные движения, отсутствие реакции на внешние раздражители, отзыва на свое имя, вырывала из рук родственников документы, содержащие медицинскую информацию, выхватывала мобильный телефон при попытках окружающих пользоваться им). Постоянно озиралась, осматривалась, прислушивалась, отрывочно говорила о том, что «подруга хочет убить», пыталась выбежать из дома, высказывала подозрение, что родственники подсыпают ей в еду наркотические средства, отмечалось нарушение ночного сна, на момент поступления — мутизм.

После проведения клинической оценки и дифференциальной диагностики, получения специфического лечения в психиатрическом отделении в дальнейшем была переведена в неврологический, а позднее в онкологический стационары на долечивание. С момента выписки из онкологического стационара в течение 1,5 года пациентка находилась на амбулаторном наблюдении в отделении лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», с осени 2020 г. пациентка не получала антипсихотической терапии.

Анамнез жизни

Наследственностьотягощена алкоголизмом со стороны деда, эпизодами употребления алкоголя у матери. Родилась в срок от первой нормально протекавшей беременности самостоятельно (есть младший брат, 13 лет, здоров). При рождении выставлен диагноз «кривошея», отставала от сверстников в росте и массе. Психическое развитие — без особенностей. Прививки по возрасту, без осложнений. Детский сад посещала с 3 лет, адаптировалась хорошо, была тихим ребенком. В школу пошла в 7 лет, адаптировалась без особенностей, активного общения со сверстниками не поддерживала, была обособлена, имела одного близкого друга. Успеваемость в основном была на «отлично», с заданиями учебного плана справлялась. На момент госпитализации обучалась в 8-м классе. С октября 2019 г. школу не посещала ввиду развития онкологического заболевания. С 2015 г. родители пациентки в разводе, на момент обращения проживала с отчимом и матерью в отдельной квартире, материально-бытовые условия хорошие.

Перенесенные заболевания: ОРВИ (до раза в год), ветряная оспа. Сотрясение головного мозга в 12 лет, за медицинской помощью не обращались (со слов родственников без клинических проявлений). Укус клеща в 12 лет (энцефалит исключен). *Перенесенные операции:* биопсия из левого пахового узла в 2017 г. — по результатам гистологического исследования данных за развитие злокачественного процесса не получено, выставлен диагноз «инфекционный мононуклеоз», однако по показателям анализов крови и из-за отсутствия специфических маркеров заболевания диагноз не был подтвержден, специфического лечения не получала. Биопсия лимфатических узлов шеи в октябре 2019 г. — АЛК-позитивная (АЛК +) крупноклеточная анапластическая лимфома. Циторедуктивные и химиотерапевтические курсы в рамках получаемого онкологического лечения с 20.11.2019 г.

Анамнез заболевания

У пациентки отмечается развитие онкологического заболевания за год до настоящей госпитализации в психиатрический стационар. С 14.11.2019 г. по 10.12.2019 г. пациентка находилась на стационарном лечении в детском онкологическом отделении ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (КМПЦ) по поводу АЛК + крупноклеточной анапластической лимфомы, получала специфическую терапию в связи с заболеванием.

Первые проявления психического расстройства отмечались на вторые сутки после транслюмбального введения метотрексата на фоне инфузионной терапии электролитными растворами (раствор NaCl 0,9% 500 мл + KCl 4% 10 мл + MgSO₄ 25% 10 мл дважды в день; раствор Glucosae 5% 500 мл дважды в день) уже после выписки из детского онкологического отделения 10.12.2019. Состояние изменилось в первый день нахождения дома, вечером, около 22:00. Девочка обратилась к матери в связи со страхом быть убитой, ощущала угрозу со стороны подруги, с которой общалась через социальную сеть: демонстрировала переписку, была тревожна, напряжена, дезориентирована (периодически переставала реагировать на свое имя), подозревала подругу в наблюдении за ней, игнорировала просьбы и обращения родственников. После уговоров домашних отправилась спать, спала плохо, часто просыпалась в тревоге, пыталась уйти, хватала родственников за руки, однако мотивов своих действий не сообщала.

В утренние часы после пробуждения 11 декабря перестала узнавать родственников, препятствовала приготовлению пищи, высказывалась о том, что «в еду подсыпают наркотики», «хотят отравить», кричала «я не наркоманка», стала медлительна, отказывалась от еды. Во время поездки на машине днем просила срочно остановить машину, так как «на улице стоит подруга», мать девочки повела ее в церковь, где пациентка «выхватывала все из рук», была беспокойна,

препятствовала звонкам по мобильному телефону, была насторожена в отношении окружающих, отказывалась с ними разговаривать, не отвечала на вопросы родственников. По приезду домой перестала разговаривать, была негативистична, сопротивлялась попыткам приблизиться или обнять, с подозрением смотрела на окружающих, отказывалась говорить с ними.

По телефону вечером 11 декабря о состоянии пациентки был оповещен лечащий врач-онколог, которым были даны рекомендации вызывать бригаду скорой медицинской помощи, однако бригада не была вызвана, так как пациентка уснула. Проснулась «адекватной», узнала родственников, поздоровалась с тетей, однако через 30 мин снова стала напряжена, спрашивала «зачем ты предлагаешь мне еду», не узнавала остальных родственников, называла тетю мамой, старалась следить за действиями окружающих, озиралась, прислушивалась без видимых раздражителей. В 15:00 12 декабря по самообращению была доставлена на консультацию в 11-е отделение ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева». Ввиду актуального состояния пациентка была госпитализирована, минуя приемное отделение.

Психический статус при поступлении: сознание не помрачено. Изредка отзывается на обращение по имени, на вопросы не отвечает, на услышанную речь реагирует поворотом в сторону издаваемого звука, негативистична при попытках родственников физически с ней контактировать, ходит по кабинету, не реагирует на просьбу сесть, движения хаотичные. Понимает, когда разговор заходит о ее состоянии, стремится смотреть в глаза, хватается родственников за руку, выводит родственников из кабинета, после чего снова заводит в кабинет за руку. При попытках ознакомления с выпиской из онкологического стационара стремится ее забрать, также не дает врачу звонить по мобильному телефону, забирает телефон, говорит «извините», после чего аккуратно возвращает его обратно. Кивает в ответ на расспрос о «голосах», также несколькими кивками подтверждает их императивный характер, что «они запрещают говорить». На вопрос как давно она слышит голоса, разводит руками, обрисовывает в воздухе круг. Во время осмотра активно осматривается, выходит в коридор, смотрит по сторонам, после чего заходит обратно. Реагирует на попытки врача и родственников перемещаться по кабинету, стремится уследить за перемещениями, хватается за руки, если кто-то отвечает на телефонный звонок или подносит телефон к уху. Реагирует на расспрос об отравлении и угрозе в ее адрес, настороженно смотрит в глаза. Соглашается пройти в стационар, в пределах палаты и отделения выглядит значительно более спокойно. Тем не менее остается тревожной и негативистичной, устремляется в противоположную от раздражителя сторону. Периодически застывает на месте, не движется, на раздражители не реагирует, складывается ощущение о выраженной загруженности пациентки галлюцинаторными переживаниями, обращает на себя

внимание факт замедленности движений, их некоторая «робость». Предоставленная себе не раздражительна и не агрессивна, но активно сопротивляется попыткам напоить водой или накормить, суицидных намерений не обнаруживает.

Соматическое состояние: истощена, кожные покровы бледные, на руках и животе с явлениями не выраженного шелушения, видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Оценка соматического статуса затруднена ввиду выраженного негативизма. Пульс 65 ударов в минуту, ЧДД 16 в минуту. На левой руке установлен периферический имплантируемый центральный венозный катетер PICCGroshong. Область постановки катетера не изменена, без геморрагий. Неврологически: оценка неврологического статуса затруднена вследствие основного состояния. Без выраженной очаговой симптоматики. Координация грубо не нарушена.

12.12.2019 г. пациентка держалась в пределах палаты, находилась в сопровождении родителей. Через час после размещения в палате на месте не удерживалась, перемещалась в пределах палаты, периодически подходила к постовой медсестре, внимательно смотрела в глаза и уходила, пыталась забрать телефон из рук лечащего врача, затем его возвращала, в движениях часто была не целенаправленна. Учитывая актуальную клиническую картину на момент поступления, была назначена внутримышечная инъекция галоперидола 0,5% 0,5 мл + феназепам 0,1% 0,5 мл. После проведения инъекции примерно через полтора часа отмечено улучшение психического состояния: стала более спокойна, контактировала с родственниками, поворачивалась в сторону звука, по инициативе родственников принимала пищу, глотала с трудом.

13.12.2019 г.: по итогам консилиума с присутствием врача-онколога из КМПЦ получено заключение об отсутствии актуальной соматической патологии, даны рекомендации приема «креона 10 000» 1 таб. 3 р./сут во время еды, ко-тримоксазола 720 мг утром, 960 мг вечером 14.12.2019 и 17.12.2019, «бак-сет» 1 таб. 2 р./сут (пациентка практически не получала таблетированные формы препаратов из-за психического состояния и сложностей с глотанием). В дальнейшем в целях продолжения антипсихотической терапии было принято решение о проведении повторной инъекции галоперидола 0,5% 1,0 мл (с учетом сопутствующего заболевания после консультации с лечащим врачом-онкологом феназепам отменен ввиду риска развития нежелательных лекарственных реакций и угнетения дыхания).

Перед инъекцией пациентка длительное время изучала шприц, стерильные салфетки, лоток и антисептик, брызгала на руки лечащего врача антисептиком, после чего длительно их рассматривала. После проведения повторной инъекции вновь отмечено улучшение состояния: стала узнавать отца, самостоятельно подошла к нему и обняла, однако в послеобеденное время не покидала пределов постели, взгляд не фиксировала, смотрела большей частью в одну точку, на обращенную

речь не реагировала, активно не жестикулировала, была вялой, отказывалась от еды и воды, испытывала затруднения при глотании. С учетом отказа пациентки от употребления жидкости, отсутствием мочеиспускания в течение суток, было назначено капельное введение глюкозы 5% 250 мл + KCL 4% 5 мл + MgSO₄ 25% 5 мл в/в капельно № 1.

В вечернее время отмечено развитие кататонической симптоматики с явлениями негативизма: гипертонус мышц-сгибателей верхних и нижних конечностей, негативизм при осуществлении попытки разогнуть конечности, отказ от приема пищи, положительный симптом «воздушной подушки». На обращенную речь не реагировала, отмечалась фиксация взгляда. Была проведена повторная инъекция 0,5% галоперидола около 20:00 в дозировке 2,0 мл с целью достижения терапевтического эффекта. Около 22:00 — развитие тяжелой экстрапирамидной симптоматики в виде сведения мышц шеи и нижней челюсти с развитием дыхательных нарушений. Ввиду тяжести указанной симптоматики и жизнеугрожающего состояния проведено внутривенное капельное введение 2,0 мл 0,5% раствора диазепама на растворе NaCl 0,9% 250 мл однократно. Отмечено улучшение состояния в виде восстановления дыхания, расслабления мышц шеи и нижней челюсти. Около 23:30 повторился острый приступ экстрапирамидных нарушений с нарушением дыхания, проведена инъекция 2,0 мл 0,5% раствора диазепама с положительным эффектом и редукцией экстрапирамидных явлений. После этого пациентка спала до 11:00 следующего дня.

14.12.2019 г.: с самого утра после пробуждения кататоническая симптоматика сохранялась: гипертонус мышц-сгибателей, положительный симптом «воздушной подушки», при попытках разогнуть конечности проявляла негативизм, на обращения не реагировала, взгляд был устремлен в одну точку. В связи с вышеописанной симптоматикой было принято решение об отмене галоперидола. Около 13:00 вновь развился приступ экстрапирамидных нарушений с ярко выраженными затруднениями дыхания и угнетением сознания. В целях купирования была проведена инъекция диазепама 0,5% 2,0 мл + кофеина бензоата натрия 20% 1,0 мл + NaCl 0,9% 20 мл в/в струйно. На фоне применения указанной смеси отмечен положительный эффект в виде прекращения приступа, пациентка первый раз за время госпитализации питалась самостоятельно, реагировала на внешние раздражители на протяжении примерно 20 мин. К утру следующего дня отмечено сглаживание кататонических симптомов, сохранялась негативистичность при проведении соматического осмотра.

15.12.2019 г., учитывая тяжелые неврологические симптомы, которые были расценены как проявление экстрапирамидных побочных эффектов, невозможность применения таблетированных форм антипсихотических препаратов по причине негативизма пациентки, а также принимая во внимание клинические сообщения об успешном применении антипсихотиков

фенотиазинового ряда у пациентов с заболеваниями системы крови [7], было принято решение о применении в качестве основного антипсихотического препарата трифлуоперазина в растворе 0,2% в дозе 1 мл утром в/м и 0,5 мл вечером в/м; также с учетом кататонической симптоматики по назначению дежурного врача проведены инъекции диазепама 0,5% 2,0 мл + кофеина бензоата натрия 20% 1,0 мл + NaCl 0,9% 20 мл в/в струйно 4 р./сут. В целях купирования экстрапирамидной симптоматики назначен тригексифенидил 2 мг 2 р./сут.

16–19.12.2019 г.: дозировка трифлуоперазина постепенно была увеличена до максимальной суточной дозы (МСД) 12 мг, в связи с увеличением дозы основного препарата тригексифенидил увеличен до 6 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в плане редукции кататонических двигательных нарушений, стала появляться редкая речевая продукция, адекватная существу беседы, однако пациентка преимущественно пользовалась короткими, односложными фразами. Начала самостоятельно питаться, посещать туалет, стала более упорядоченной в поведении. Назначения сохранялись до момента выписки.

20.12.2019 г.: в связи с улучшением психического состояния пациентки стало возможным проведение МРТ головного мозга. Получено заключение: в центральных отделах моста выявляется зона повышенного МР-сигнала треугольной формы, характерная для центрального понтинного миелинолиза. Зона расположена симметрично с двух сторон от средней линии, что позволяет провести дифференциальный диагноз с ишемией, поскольку перфорантные артерии моста не пересекают среднюю линию и зона ишемии находилась бы в периферических отделах. Учитывая клинико-анамнестические данные, изменения в мосту, вероятно, обусловлены осмотическим демиелинизирующим синдромом.

За все время госпитализации пациентка получала терапию галоперидолом МСД 15 мг внутримышечно (в/м), феназепамом 1 мг в/м № 1, глюкозой 5% 250 мл внутривенно (в/в) капельно, глюкозой 5% 250 мл + KCl 4% 10 мл + MgSO₄ 25% 10 мл в/в капельно № 1, диазепамом 0,5% 2,0 мл + NaCl 0,9% 20 мл + кофеина бензоат натрия 20% 2,0 мл в/в струйно, меглюмином натрия сукцинатом 1,5% 100 мл в/в капельно, бипериденом 0,5% 2,0 мл в/м № 1, амантадином 0,04% 400 мл № 1, трифлуоперазином МСД 12 мг в/м, тригексифенидилом МСД 6 мг, креон 10 000 1 таб. 3 р./сут во время еды, ко-тримоксазолом 720 мг утром и 960 мг вечером 14.12.2019. и 17.12.2019., бак-сет 1 капс. 2 р./сут.

В связи с наличием анамнестических сведений, указывающих на острое ухудшение психического состояния в период после выписки из стационара, применение инфузионных растворов по данным предоставленной медицинской документации (до 2 л), присутствие в клинической картине неврологической симптоматики, не купируемой приемом корректоров

экстрапирамидных осложнений антипсихотической терапии, также возникающих вне связи с применением нейролептиков, положительный эффект в плане неврологической симптоматики от приема бензодиазепинов, данные МРТ головного мозга, указывающие на центральный понтинный миелинолиз, выставлен окончательный диагноз «смешанное психотическое расстройство в связи с центральным понтинным миелинолизом» (F06.337).

С учетом полученных данных МРТ головного мозга и выявленной патологией, обуславливающей жизнеугрожающее состояние и требующей оказания специализированной медицинской помощи, принято решение о необходимости перевода пациентки в неврологическое реанимационное отделение СПб ГБУЗ «Детской городской больницы Святой Ольги».

Данные лабораторных исследований на момент перевода: клинический анализ крови — гемоглобин 101 г/л; эритроциты $3,51 \times 10^{12}$; ЦП 0,85; тромбоциты 479×10^9 ; лейкоциты $6,6 \times 10^9$; гематокрит 0,39; метамиелоциты 1×10^9 ; палочкоядерные 1×10^9 ; сегментоядерные 71×10^9 ; базофилы 1×10^9 ; лимфоциты 10×10^9 ; моноциты 10×10^9 ; СОЭ 24 мм/ч. Биохимический анализ крови — глюкоза 4,70 ммоль/л; общий билирубин 6,93 мкмоль/л; креатинин 72,91 мкмоль/л; АЛТ — 26,36 ед/л; АСТ — 28,14 ед/л.

Психический статус на момент перевода: сознание не помрачено. Сидит в одной позе, зрительный контакт поддерживает лишь при прямом обращении. Речевая продукция слабо выражена, преимущественно в виде коротких, отдельных слов, адекватных существу беседы. В поведении упорядочена, при предложении проведения соматического осмотра не обнаруживает негативизма, позволяет себя осмотреть. Выполняет простые просьбы, как «лечь», «пересесть». В беседе не озирается, признаков наличия обманов восприятия выявить не удается. Агрессивного, аутоагрессивного и суицидного поведения не проявляет. На момент осмотра без опасных тенденций.

Рекомендации при выписке: Sol. Trifluoperazini 0,2% 2,0 мл в/м утром, днем и вечером с интервалом 6 ч; Sol. Diazepamii 0,5% 2,0 мл + Sol. Coffeini benzoate 20% 1,0 мл + Sol. NaCl 0,9% 20 мл в/в струйно медленно каждый день в 12:00; Tab. Trihexyphenidyli 2 мг утром и вечером перорально.

Катамнестические сведения

Пациентка находилась на стационарном лечении в нейрореанимационном отделении на протяжении недели с сохранением указанных назначений. После стабилизации соматического состояния была переведена в профильное отделение «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», где получала химиотерапевтическое лечение на протяжении последующего года с устойчивой положительной динамикой. За год с момента выписки дважды была осмотрена клиническим психологом, выявлены признаки органического патопсихологического комплекса умеренной степени выраженности без признаков

эндогенных нарушений, продолжала амбулаторное наблюдение у врача-психиатра, получала трифлуоперазин перорально в дозе 10 мг/сут с корректорами экстрапирамидной симптоматики.

В мае 2020 г. из-за нарастания тремора и сохранения мышечной скованности, отсутствия в клинической картине психотических и поведенческих нарушений было принято решение о постепенной отмене нейролептической терапии на протяжении 3 мес. Пациентка начала посещать ЛФК, стала готовиться к школе. На протяжении последних трех лет у нее отсутствуют какие-либо неврологические и психические отклонения от нормы, когнитивный дефицит не является выраженным и соответствует умеренным органическим нарушениям, что подтверждается проведенным обследованием. Заключение клинического психолога от 27.09.2022: по данным патопсихологических методов обследования отмечаются нарушения устойчивости, переключаемости и концентрации внимания. Психомоторный темп характеризуется неравномерностью, утомляемостью. Уровень вработываемости в норме, психическая устойчивость снижена. Эффективность работоспособности снижена. Объем кратковременной, механической памяти снижен. Процессы памяти характеризуются снижением. Таким образом, в результате данного патопсихологического обследования отмечаются признаки органического патопсихологического симптомокомплекса.

В настоящее время пациентка успешно окончила школу, поступила в высшее учебное заведение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Осмотический демиелинизирующий синдром. Впервые осмотический демиелинизирующий синдром (ОДС) был описан в 1959 г. R.D. Adams и M. Victor [8], которые сообщили о миелолизе в области варолиева моста у пациентов с алкоголизмом. По мере появления новых анатомических данных, свидетельствующих также и об экстрапонтинных очагах демиелинизации, центральный понтинный (ЦПМ) и экстрапонтинный миелолиз (ЦЭМ) были объединены в ОДС.

Точные эпидемиологические данные о распространенности ОДС на сегодняшний день отсутствуют. В течение многих лет, до внедрения в клиническую практику МРТ, диагноз ставился преимущественно посмертно. К 1996 г. сообщалось о 16 случаях ОДС, выявленных за 12 лет при вскрытии [9]. Развитие нейровизуализационной диагностики и повышение частоты использования МРТ в неврологической практике привели к более частой диагностике ОДС. В целом данные о распространенности ОДС варьируют от 0,06 до 1,1% от всех госпитализаций, и от 9,5 до 29% в группах риска [10, 11], перечень которых будет приведен ниже. Среди пациентов отделения интенсивной терапии примерная встречаемость составляет 2,5% [12].

Этиология. После появления первых сообщений об ОДС основным этиологическим фактором развития

данного состояния было признано хроническое злоупотребление алкоголем (более 40% случаев) [13, 14]. Более поздние исследования подвергли сомнению данное положение. Опираясь на множество публикаций по данной теме, можно сделать вывод, что ОДС чаще всего развивается как следствие тяжелого хронического заболевания либо его лечения. Наиболее распространенной причиной ОДС является хроническая (более 48 ч) и глубокая гипонатриемия (< 120 ммоль/л) [15, 16], но при этом далеко не у всех пациентов, находящихся в подобном состоянии, развивается ОДС. Другим важным и необходимым фактором развития осмотического миелолиза является форсированная коррекция персистирующей гипонатриемии [17]. В случае тяжелой и хронической гипонатриемии в головном мозге включаются механизмы, направленные на компенсацию возникших электролитных изменений. В первую очередь происходит выход воды из клетки во внеклеточное пространство для баланса вне и внутриклеточного содержания электролитов. Затем снижается выработка осмолитов внутри самой клетки. В случае быстрой и неконтролируемой коррекции гипонатриемии происходит формирование градиента концентрации между внутри- и внеклеточной средой с выходом жидкости из клетки. В дальнейшем, по мере дегидратации глиальных клеток, начинается процесс их апоптоза [18]. Так же дополнительным компонентом демиелинизации является появление антител к миелиновой оболочке с ее аутоиммунным поражением [19].

Кроме гипонатриемии описаны случаи ОДС на фоне других электролитных дисбалансов, в частности при гипокалиемии и гипофосфатемии. Тяжелая гипокалиемия может выступать как важным сопутствующим фактором, так и единственной причиной ОДС у пациентов в отделениях интенсивной терапии [11]. Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе, также подвержены высокому риску ОДС из-за значительных колебаний электролитов и осмолярности [12].

Следующим важным фактором риска ОДС может выступать трансплантация печени. При этом важным сопутствующим фактором также является гипонатриемия, однако на нее приходится лишь 3,7% случаев ОДС при трансплантации печени. Клиническими ситуациями, повышающими риск ОДС, становятся переливание крови и геморрагические осложнения. При наличии двух и более факторов риск ОДС значительно возрастает [20]. Сахарный диабет с гипергликемией также может быть ассоциирован с развитием ОДС. Кетоацидоз и гиперосмолярная гипергликемия могут приводить к значимым изменениям осмолярности с повышением риска ОДС [12].

Учитывая электролитный дисбаланс как основное звено патогенеза ОДС, закономерно сделать вывод, что пациенты, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями, сопровождающимися нарушением питания и истощением, представляют собой группу риска в отношении развития ОДС (алкоголизм, расстройство

пищевого поведения, онкологические заболевания). Еще одну группу риска составляют пациенты с тяжелой потерей жидкости, среди них пострадавшие от массивных ожогов и спортсмены, подвергающиеся длительным интенсивным физическим нагрузкам.

Клиническая картина. Симптоматика при ОДС отличается крайней вариабельностью и сочетанием неврологических и психических нарушений. Причем манифестация клинически значимых нарушений обычно отмечается в течение 1–14 дней с момента формирования очага демиелинизации. В некоторых случаях после ухудшения состояния возможно наступление светлого промежутка, длительностью 2–5 дней, с редукцией симптоматики [21]. Клиническая картина наиболее часто встречающихся симптомов представлена угнетением сознания, делириозным помрачением сознания, нарушениями памяти, концентрации внимания и др. Тяжелым неврологическим нарушением при ОДС считаются судорожные припадки, которые отмечаются у 12–24% пациентов [22]. В некоторых случаях течение может быть малосимптомным или бессимптомным [23]. Симптомы обычно коррелируют с очагом поражения и делятся на понтинные и экстрапонтинные.

При центральном понтинном миелолизе у больных отмечаются клинические признаки поражения ствола мозга: дизартрии и дисфагии, спастические тетрапарезы различной степени тяжести, нарушение подвижности глаз и зрачков, качественные и количественные нарушения сознания [15]. В некоторых случаях возможно развитие синдрома «запертого человека» [21].

При экстрапонтинном миелолизе очаги поражения чаще всего локализируются в базальных ганглиях, что определяет клиническую картину при данном типе поражений в виде двигательных нарушений. У пациентов развиваются различные экстрапирамидные нарушения, такие как дистония, миоклонус, ригидность, акинезия, тремор [11]. Динамика симптомов часто имеет двухстадийный характер: за первыми признаками экстрапирамидных нарушений развивается второй пик симптомов, часто включающий в себя хореоатетоз и дистонию [24].

Психические и поведенческие расстройства при ОДС. Несмотря на то что у значительной части пациентов с ОДС ведущими в клинической картине являются неврологические симптомы, у значительной доли также отмечаются выраженные психические и поведенческие нарушения, как в острый период заболевания, так и по выходе из него [4, 25].

Особенностью психических нарушений при ОДС признается их крайний полиморфизм и неспецифичность. Наиболее частыми нарушениями оказываются бредовые идеи персекуторного круга, делириозное помрачение сознания, зрительные и слуховые галлюцинации, кататонический синдром, эмоциональная лабильность [4, 5]. Развитие симптомов психических расстройств отмечается в период со 2-го по 14-й день от момента коррекции гипонатриемии [5]. Отдельно

также следует отметить наличие сообщений о маниакальном синдроме при ОДС, в дальнейшем осложнившимся кататонической симптоматикой [6].

Точный патогенез психических расстройств при ОДС до конца не ясен. На сегодняшний день предполагается роль демиелинизации восходящих волокон ретикулярной формации [4, 5], также ряд авторов указывает на роль очагов экстрапонтинной локализации в патогенезе психических нарушений [5, 26].

У значимой части пациентов также отмечается персистирующий нейропсихиатрический дефицит как исход перенесенного ОДС. Ведущими нарушениями при этом становится снижение интеллектуального функционирования, нарушение памяти, внимания, эмоциональной регуляции. Также отмечаются нарушение слухоречевой памяти, замедление внимания, нарушение беглости речи и исполнительных функций [25, 27].

Спорным моментом на сегодняшний день остается последовательность развития симптоматики. Литературные источники дают противоречивую информацию: ряд авторов указывает, что манифестация неврологических симптомов предшествует психическим нарушениям, другие же занимают прямо противоположную точку зрения. В представленном клиническом случае особенностью стало дебют симптоматики ОДС с признаков психических нарушений в виде бредовых идей персекуторного круга, что определило первичный медицинский контакт пациентки с непрофильным специалистом и нахождение в психиатрическом, а не неврологическом стационаре. По мере дальнейшего ухудшения состояния стали отчетливыми признаки делириозного помрачения сознания с утратой контакта, дезорганизованным поведением и развернутой кататонической симптоматикой. Лишь спустя несколько дней в клинической картине появились неврологические нарушения в виде экстрапирамидной симптоматики, псевдобульбарных симптомов, угнетения сознания.

Диагностика. Как было сказано выше, клиническая картина при ОДС отличается крайним полиморфизмом, что значительно затрудняет диагностику. Учитывая гипонатриемию и ее форсированную коррекцию, как главный патогенетический фактор развития ОДС, рекомендовано обращать пристальное внимание на анамнестические сведения, указывающие на возможную потерю электролитов [21, 28] (алкоголизм, тяжелые соматические заболевания, ожоги, спортивные нагрузки, расстройства пищевого поведения и др.).

Так как основным звеном патогенеза ОДС выступает выраженное нарушение электролитного баланса, закономерно проводить динамическую оценку лабораторных показателей. Рекомендованными для оценки параметрами являются натрий, калий в крови, печеночные показатели, также обоснованно проводить оценку нутритивного статуса (витамины группы В, фосфаты, фолиевая кислота и др.) [29].

Ведущим инструментальным методом диагностики считается МРТ головного мозга, которая позволяет визуализировать очаги демиелинизации понтинной

и экстрапонтинной локализации [8, 15, 21]. Однако формирование очагов поражения может существенно отставать по времени от появления симптомов. В связи с этим на сегодняшний день не существует рекомендаций по срокам проведения МРТ. Ряд авторов указывает, что формирование очагов демиелинизации может отставать от клинической картины на 24–48 ч, другие же указывают еще большие сроки [30]. Существуют данные, указывающие, что применение метода диффузно-взвешенной визуализации позволяет диагностировать очаги демиелинизации в течение 24 ч от момента манифестации клинической картины [31]. Вместе с тем в других исследованиях не обнаружено различий между диффузно-взвешенной визуализацией и МРТ головного мозга в режимах T1 и T2 [30].

Электрофизиологические исследования не показали значимых результатов в отношении диагностики ОДС. Несмотря на наличие ряда изменений, их характер не имеет специфической природы, поэтому не позволяет заподозрить ОДС [29].

Лечение. Терапия при ОДС чаще всего имеет симптоматический характер. Тактика строится на замещении утраченных функций: применении искусственной вентиляции легких, достижении стабильной гемодинамики, устранении нарушений гемостаза, на адекватной нутритивной поддержке, противовоспалительных и реабилитационных мероприятиях.

В научных источниках также описано применение тиреотропин-рилизинг гормона, кортикостероидов, плазмафереза и иммуноглобулинов. Точный эффект указанных терапевтических мероприятий до конца неясен. Эффективность кортикостероидов и плазмафереза подтверждает роль аутоиммунного поражения в патогенезе ОДС [32].

Отдельную проблему представляет собой коррекция психических нарушений при ОДС. На сегодняшний день отсутствуют единые стандартизированные рекомендации по применению психофармакотерапии в указанных ситуациях. В описанных на сегодняшний день клинических случаях с положительным эффектом применялись препараты из группы антипсихотиков, причем преимущественно второго поколения: рisperидон, кветиапин, оланзапин и клозапин [4, 5].

В нашем клиническом случае первоначально использовалась терапия инъекционным галоперидолом с частичным положительным ответом. Затем в связи с подозрением на тяжелые экстрапирамидные нарушения препарат был отменен до стабилизации соматического состояния. В дальнейшем, в качестве основного антипсихотического препарата использовался инъекционный трифлуоперазин, с учетом кататонических симптомов также использовался инъекционный диазепам. Как видно из описания, в процессе лечения был достигнут значимый положительный ответ на проводившиеся медикаментозные интервенции.

Представленный клинический случай описывает смешанный психотический эпизод у пациентки 14 лет с ЦПМ на фоне цитотоксической и инфузионной

терапии по поводу неходжкинской лимфомы. На момент начала химиотерапии пациентка находилась в удовлетворительном соматическом состоянии, не имела клинических признаков нутритивного дефицита или иных предрасполагающих к развитию ОДС хронических заболеваний (клинических состояний). Это определило безальтернативность дифференциально-диагностического поиска на фоне полученных нейровизуализационных данных с помощью МРТ головного мозга спустя 10 дней после инфузионной терапии по поводу онкологического заболевания. На момент начала химиотерапевтического лечения исследования на уровень сывороточного натрия не проводилось. Таким образом, несмотря на то что на сегодняшний день форсированная коррекция гипонатриемии признана ведущим фактором ОДС, мы не имеем достаточных объективных оснований для объяснения развития данного синдрома у пациентки с этих позиций. Дебют симптоматики расстройства в виде преобладания психотической и лишь затем неврологической симптоматики определил особенность маршрутизации пациентки и отсроченное направление в нейрореанимационное отделение. Важным, неразрешимым на уровне единичного наблюдаемого клинического случая является вопрос о роли проводившейся антипсихотической терапии антипсихотиками первого поколения в динамике нейропсихиатрических нарушений с присоединением делириозного помрачения сознания и нарастания экстрапирамидных нарушений вплоть до жизнеугрожающих нарушений функции внешнего дыхания, которые теоретически могли усугубляться блокаторами дофамина на фоне развившегося центрального понтинного миелолиза. Вероятно, атипичные антипсихотики могли бы иметь определенные преимущества по сравнению с типичными препаратами с учетом неврологических аспектов рассматриваемого состояния, однако их назначение было ограничено доступностью инъекционных форм при невозможности использования пероральной терапии. В отсутствие данных МРТ-контроля органических нарушений в динамике не представляется возможным однозначно судить о присоединении у пациентки симптоматики ЦПМ лишь на основании расширения клинической картины неврологических и психиатрических симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ОДС остается не до конца изученным. Редкость данного состояния и сложности диагностики накладывают серьезный отпечаток на возможности всестороннего его изучения. На сегодняшний день существует несколько задокументированных клинических случаев ОДС у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [1, 2]. Преимущественно симптоматика в данных отчетах была представлена неврологическими нарушениями. Отдельный интерес представляет случай ЦПМ у пациентки без указаний на алкоголизм или нарушения питания, что отдельно

подчеркивает сложности понимания патогенеза данного расстройства [3]. Практикующие врачи, сталкивающиеся в силу своей специальности с пациентами, относящимися к группам риска (больные алкоголизмом, пациенты с расстройствами пищевого поведения, онкобольные, перенесшие ожоги и крупные кровопотери, спортсмены в период интенсивных и длительных тренировок и т.д.) должны быть осведомлены о риске формирования ОДС, особенностях его диагностики и клинических проявлениях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Chintagumpala MM, Mahoney DH Jr, McClain K, Dreyer ZE, Fishman MA, Carrol CL, Steuber CP. Hodgkin's disease associated with central pontine myelinolysis. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(4):311–314. doi: [10.1002/mpo.2950210416](https://doi.org/10.1002/mpo.2950210416)
- Loizou LA, Rokos J. Central pontine myelinolysis in association with Hodgkin's lymphoma. *Postgrad Med J.* 1981;57(667):324–328. doi: [10.1136/pgmj.57.667.324](https://doi.org/10.1136/pgmj.57.667.324)
- Zhou AY, Barnes C, Razzaq R. Central pontine myelinolysis in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2013;161(2):156. doi: [10.1111/bjh.12241](https://doi.org/10.1111/bjh.12241) Epub 2013 Feb 6.
- Seok JI, Lee DK, Kang MG, Park JH. Neuropsychological findings of extrapontine myelinolysis without central pontine myelinolysis. *Behav Neurol.* 2007;18(2):131–134. doi: [10.1155/2007/980643](https://doi.org/10.1155/2007/980643)
- Price BH, Mesulam MM. Behavioral manifestations of central pontine myelinolysis. *Arch Neurol.* 1987;44(6):671–673. doi: [10.1001/archneur.1987.00520180085025](https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520180085025)
- Patil V, Gupta R, Singh S, Goyal A, Deb KS. Central Pontine/Extrapontine Myelinolysis Presenting with Manic and Catatonic Symptoms. *Indian J Psychol Med.* 2019;41(5):491–493. doi: [10.4103/IJPSYM.IJPSYM_58_19](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_58_19)
- Выборных ДЭ, Савченко ВГ. Психические расстройства у пациентов с заболеваниями системы крови: аспекты диагностики и лечения. *Клиническая онкогематология.* 2013;(4):451–464. Vybornykh DEh, Savchenko VG. Psikhicheskie rasstroistva u patsientov s zabolevaniyami sistemy krovi: aspekty diagnostiki i lecheniya. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013;(4):451–464. (In Russ.).
- Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1959;81(2):154–172. PMID: 13616772.
- Newell KL, Kleinschmidt-DeMasters BK. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *J Neurol Sci.* 1996;142(1–2):134–139. doi: [10.1016/0022-510x\(96\)00175-x](https://doi.org/10.1016/0022-510x(96)00175-x)
- de Souza A, Desai PK. More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients with osmotic demyelination syndrome. *Neurol Res.* 2012;34(3):262–271. doi: [10.1179/1743132812Y.0000000009](https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000009) Epub 2012 Mar 5.
- de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(8):709–716. doi: [10.1016/j.parkrelidis.2013.04.005](https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2013.04.005) Epub 2013 May 7.
- Rao PB, Azim A, Singh N, Baronia AK, Kumar A, Poddar B. Osmotic demyelination syndrome in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(3):166–169. doi: [10.4103/0972-5229.152760](https://doi.org/10.4103/0972-5229.152760)
- Berlit P. Central pontine myelinolysis. *Nervenarzt.* 1986;57(11):624–633. PMID: 3808130.
- Старых ЕВ, Соколова ЛП. Неврологические проявления алкоголизма. *Нервные болезни.* 2022;(4):19–25. Staryh EV, Sokolova LP. Nevrologicheskie proyavleniya alkogolizma. *Nervnye bolezni.* 2022;(4):19–25. (In Russ.).
- Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2014;21(12):1443–1450. doi: [10.1111/ene.12571](https://doi.org/10.1111/ene.12571) Epub 2014 Sep.
- Шевелева ЕМ, Заславский ЛГ, Ковеленов АГ, Скорнякова ЕА. Центральный pontинный и экстраpontинный миелолиз: обзор литературы и собственное наблюдение. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2020;27(2):72–78. Sheveleva EM, Zaslavskij LG, Kovelonov AG, Skornyakova EA. Centralnyj pontinnyj i ekstrapontinnyj mielinoliz: obzor literatury i sobstvennoe nablyudenie. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova.* 2020;27(2):72–78. (In Russ.).
- Kleinschmidt-Demasters BK, Rojiani AM, Filley CM. Central and extrapontine myelinolysis: then and now. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65(1):1–11. doi: [10.1097/01.jnen.0000196131.72302.68](https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000196131.72302.68)
- Pasantes-Morales H, Franco R, Ordaz B, Ochoa LD. Mechanisms counteracting swelling in brain cells during hyponatremia. *Arch Med Res.* 2002;33(3):237–244. doi: [10.1016/s0188-4409\(02\)00353-3](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(02)00353-3)
- Maturu MVS, Datta AV, Selvasadan V, Dalai S. Rare Case of Central Pontine Myelinolysis: Etiological Dilemma. *Cureus.* 2021;13(11):e19644. doi: [10.7759/cureus.19644](https://doi.org/10.7759/cureus.19644)
- Sugimoto T, Murata T, Omori M, Wada Y. Central pontine myelinolysis associated with hypokalaemia in anorexia nervosa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(3):353–355. doi: [10.1136/jnnp.74.3.353](https://doi.org/10.1136/jnnp.74.3.353)
- Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75 Suppl 13(Suppl 3):iii22–28. doi: [10.1136/jnnp.2004.045906](https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045906)
- Odier C, Nguyen DK, Panisset M. Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. *J Neurol.* 2010;257(7):1176–1180. doi: [10.1007/s00415-010-5486-7](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5486-7) Epub 2010 Feb 11.

23. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1):S12–16. doi: [10.1016/j.amjmed.2006.05.003](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.003)
24. Seiser A, Schwarz S, Aichinger-Steiner MM, Funk G, Schnider P, Brainin M. Parkinsonism and dystonia in central pontine and extrapontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(1):119–121. doi: [10.1136/jnnp.65.1.119](https://doi.org/10.1136/jnnp.65.1.119)
25. Lee TM, Cheung CC, Lau EY, Mak A, Li LS. Cognitive and emotional dysfunction after central pontine myelinolysis. *Behav Neurol.* 2003;14(3–4):103–107. doi: [10.1155/2003/872916](https://doi.org/10.1155/2003/872916)
26. Menger H, Jörg J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis ($n = 44$). *J Neurol.* 1999;246(8):700–705. doi: [10.1007/s004150050435](https://doi.org/10.1007/s004150050435)
27. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):326–331. doi: [10.1136/jnnp.2009.201764](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.201764) Epub 2010 Sep 8.
28. Григорьева ВН, Гузанова ЕВ, Мухин ВВ. Энцефалопатия Вернике, центральный понтинный миелинолиз и полиневропатия у больных с неукротимой рвотой беременных. *Неврологический журнал.* 2016;21(3):131–141. Grigor'eva VN, Guzanova EV, Muhin VV. Jencefalopatiya Vernike, central'nyj pontinnyj mielinoliz i polinevropatiya u bol'nyh s neukrotimoy rvotoj beremennyh. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2016;21(3):131–141.
29. Lambeck J, Hieber M, Drebing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(35–36):600–606. doi: [10.3238/arztebl.2019.0600](https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0600)
30. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(11):1063–1067. doi: [10.4065/mcp.2011.0239](https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0239) Epub 2011 Oct 13.
31. Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(2):210–213. PMID: 14970019; PMCID: PMC7974598.
32. Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol.* 2002;47(1):3–10. doi: [10.1159/000047939](https://doi.org/10.1159/000047939)

Сведения об авторах

Алексей Александрович Пичиков, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение терапии амбулаторных больных с аддиктивными расстройствами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6522-6057>

sigurros@mail.ru

Дмитрий Игоревич Тихомиров, младший научный сотрудник, отделение терапии амбулаторных больных с аддиктивными расстройствами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-8088-0543>

d.tikhomirov93@mail.ru

Михаил Юрьевич Сорокин, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение интегративной фармакопсихотерапии больных психическими расстройствами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

m.sorokin@list.ru

Лариса Викторовна Лукина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение нейровизуализационных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

larisalu@yandex.ru

Руслана Владимировна Гребенщикова, врач-рентгенолог, отделение нейровизуализационных исследований, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0392-1051>

ruslana411@gmail.com

Information about the authors

Aleksey A. Pichikov, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Therapy for Outpatients with Addictive Disorders, FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6522-6057>

sigurros@mail.ru

Dmitry I. Tikhomirov, Junior Researcher, Department of Therapy for Outpatients with Addictive Disorders, FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-8088-0543>

d.tikhomirov93@mail.ru

Mikhail Y. Sorokin, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Integrative Pharmacotherapy and Psychotherapy for Psychiatric Patients, FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

m.sorokin@list.ru

Larisa V. Lukina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Neuroimaging Research, FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

larisalu@yandex.ru

Ruslana V. Grebenshchikova, Radiologist, Department of Neuroimaging Research, FSBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0392-1051> ruslana411@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность руководителю отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста Ю.В. Попову, Совету молодых ученых ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, а также врачу-психиатру А.В. Начатой и врачу-неврологу Д.А. Капранову за предоставление материалов, касающихся данного клинического случая, научную консультацию и рекомендации в процессе написания рукописи.

Acknowledgements. The authors are grateful to Yu.V. Popov, head of unit for treatment of mental disorders in young persons, to Conseil of young scientists of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, To psychiatrist A.V. Nachataya and neurologist D.A. Kapranov for the provision of materials of case, scientific consultation and recommendation for manuscript writing.

Дата поступления 21.08.2023
Received 21.08.2023

Дата рецензирования 12.12.2023
Revised 12.12.2023

Дата принятия 19.12.2023
Accepted for publication 19.12.2023

Связь эмоционального выгорания и качества жизни врачей-психиатров

И.А. Зражевская¹, К.В. Быков¹, Э.О. Топка², Р.Н. Исаев³, А.М. Орлов⁴

¹«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

²ГБУЗ ПКБ № 13 ДЗМ, Москва, Россия

³Клиника доктора Исаева, Москва, Россия

⁴Медицинский центр «КОРСАКОВ», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Инна Александровна Зражевская, zrazhevskayaia@list.ru

Резюме

Обоснование: эффективное и безопасное оказание медицинской помощи зависит от ряда факторов, одним из которых является состояние здоровья медицинских работников. Наличие проблем в этой сфере снижает качество жизни и не позволяет клиницисту полностью реализовать свой потенциал. Присутствие высокого уровня трудового стресса существенно ухудшает психическое и физическое состояние медицинского персонала. Одним из его наиболее характерных последствий становится эмоциональное выгорание. **Цель:** изучение связи эмоционального выгорания и качества жизни с последующим построением математической модели, прогнозирующей уровень качества жизни на основе данных о степени эмоционального выгорания врача-психиатра. **Основная гипотеза** предпринятого исследования — эмоциональное выгорание значимо и негативно влияет на уровень качества жизни врачей-психиатров. **Участники и методы:** 82 врача-психиатра, работающие в государственных московских психиатрических клиниках, заполнили шкалу выгорания Maslach и сокращенную версию опросника В03 «Качество жизни». Для оценки влияния эмоционального выгорания на качество жизни респондентов использовали метод множественной линейной регрессии. В качестве предикторов были рассмотрены значения шкалы выгорания Maslach, возраст и пол респондентов; переменными отклика являлись результаты заполнения опросника В03 «Качество жизни». **Результаты:** значение домена «эмоциональное истощение» отрицательно коррелировало с четырьмя измерениями опросника «Качество жизни» — «физическое здоровье», «психологическое здоровье», «социальные отношения», «окружающая среда». Домен «редукция профессиональных достижений» обнаружил положительную корреляцию с физическим и психологическим здоровьем респондентов. Возраст опрошенных влиял на эти показатели отрицательно, однако не сказывался на социальных отношениях и здоровье в подшкале «окружающая среда». Пол испытуемых не оказывал значимого влияния на качество жизни. Значения скорректированного коэффициента детерминации моделей варьировались в диапазоне от 0,1907 до 0,511. **Выводы:** эмоциональное выгорание негативно сказывается на качестве жизни практикующих врачей-психиатров. Для установления каузальных связей между этими конструктами необходимы проспективные, лонгитудинальные исследования.

Ключевые слова: психиатрия, профессиональный стресс, хронический стресс, эмоциональное выгорание, качество жизни

Для цитирования: Зражевская И.А., Быков К.В., Топка Э.О., Исаев Р.Н., Орлов А.М. Связь эмоционального выгорания и качества жизни врачей-психиатров. *Психиатрия*. 2024;22(1):47–57. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-47-57>

RESEARCH

UDC 613.6; 616.89; 616.891; 616.89-008.486

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-47-57>

The Relationship between Emotional Burnout and the Quality of Life of Psychiatrists

I.A. Zrazhevskaya¹, K.V. Bykov¹, E.O. Topka², R.N. Isaev³, A.M. Orlov⁴

¹Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education "Central State Medical Academy" the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Mental Hospital # 13, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³Doctor Isaev Clinic, Moscow, Russia

⁴Medical Center "Korsakov, Moscow, Russia

Corresponding author: Inna A. Zrazhevskaya, zrazhevskayaia@list.ru

Summary

Background: effective and safe provision of medical care depends on the well-being of medical workers — problems related to health and quality of life do not allow the clinician to realize his potential fully. A high level of work stress undermines the well-being of medical personnel. One of its most characteristic manifestations is burnout. **The aim** was to study the relationship between burnout and quality of life with the construction of a mathematical model for prediction of the quality of life based on

information about the degree of psychiatrists' burnout. **The main hypothesis** of this study was that burnout significantly and negatively affects the quality of life. **Participants and methods:** 82 psychiatrists, working in Moscow state psychiatric clinics, independently filled out the Maslach Burnout Inventory and an abbreviated version of the WHO questionnaire "Quality of Life" (WHOQOL-BREF). The multiple linear regression was used to assess the impact of burnout on the quality of life of physicians. The values of the Maslach Burnout Inventory, the age, and gender of the respondents were used as predictors; the response variables were the values of WHOQOL-BREF. **Results:** the value of the domain "emotional exhaustion" is negatively associated with the four dimensions of the WHOQOL-BREF such as "physical health", "psychological health", "social relationships", "environment". The domain "personal accomplishment" positively correlated with respondents' physical and psychological health. Age affected these indicators negatively but did not affect social relationships and health in the "environment" subscale. The gender of psychiatrists did not have a significant impact on their quality of life. The adjusted coefficient of determination of the models was in the range from 0.1907 to 0.511. **Conclusions:** emotional burnout negatively affects the quality of life of practicing psychiatrists. Prospective, longitudinal studies are still needed to establish causal connections between these constructs.

Keywords: psychiatry, occupational stress, chronic stress, burnout, quality of life

For citation: Zrazhevskaya I.A., Bykov K.V., Topka E.O., Isaev R.N., Orlov A.M. The relationship between emotional burnout and the quality of life of psychiatrists. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):47-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-47-57>

Сокращения/Abbreviations: ВОЗ/WHO — World Health Organization/Всемирная организация здравоохранения; ДП/DP — деперсонализация/Depersonalization; ИС/IC — информированное согласие/Informed consent; КЖ/QOL — качество жизни/Quality of Life; ОС/Env — окружающая среда/Environment; ПЗ/Phys — психологическое здоровье/Psychological health; РПД/PA — редукция профессиональных достижений/Personal accomplishment; СО/SR — социальные отношения/Social relationships; СЭВ/BO — синдром эмоционального выгорания/Burnout; ФЗ/Phys — физическое здоровье/Physical health; ЭИ/EE — эмоциональное истощение/Emotional exhaustion; НСЗ — heteroskedasticity consistent standard errors/стандартные ошибки коэффициентов, устойчивые к гетероскедастичности по технологии В. Efron; МБИ — Maslach Burnout Inventory/шкала выгорания Маслак; QQ — Quantile-quantile plot/квантильный график; VIF — Variance inflation factor/фактор инфляции дисперсии; WHOQOL-BREF/ВОЗКЖ-26 — World Health Organization Quality of Life Brief Version/опросник ВОЗ «Качество жизни», краткая версия.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективное и безопасное оказание помощи пациентам медицинских учреждений зависит не только от доступности медицинских услуг, их стоимости, квалификации занятых в здравоохранении кадров, но и от состояния медицинских работников — проблемы, связанные со здоровьем и качеством жизни, не позволяют полностью реализовать потенциал клинициста. В последние годы накапливается все больше сведений о том, что благополучию медицинского персонала угрожает высокий уровень трудового стресса [1]. Одним из его наиболее характерных проявлений признается эмоциональное выгорание.

Понятие «эмоциональное выгорание» (*burnout*) впервые представил в научной литературе Н.Ж. Freudenberger [2]. Он определял синдром эмоционального выгорания (СЭВ) как продолжительную реакцию на хронический стресс, возникающую при межличностных контактах в ходе рабочего процесса,

и считал, что этот синдром развивается исключительно у представителей помогающих профессий.

Другим исследователем, внесшим важный вклад в развитие теории эмоционального выгорания, стала С. Maslach. Она предложила трехмерную модель эмоционального выгорания, согласно которой СЭВ включает эмоциональное истощение (ЭИ), деперсонализацию (ДП) и редукцию профессиональных достижений (РПД) [3]. ЭИ описывается как усталость, подавленность, потеря энергии, обедненное эмоциональное реагирование. ДП — как циничное, формальное, безразличное отношение к реципиентам оказываемой помощи, крайней степенью которого становится дегуманизация. РПД определяется как негативное восприятие работниками своих профессиональных характеристик, чувство некомпетентности и неспособности справиться с работой. Консенсус относительно внешних проявлений, феноменологии и последствий СЭВ, его клинического статуса, методов диагностики и преодоления все еще не достигнут [4], однако все современные концепции эмоционального выгорания сходятся в том, что ключевым его признаком признается ментальное истощение вследствие неблагоприятных трудовых факторов [5].

Качество жизни (КЖ) — широкое понятие, объединяющее персональное здоровье, психологический статус, уровень независимости, социальные связи, персональные убеждения в совокупности с условиями окружающей среды. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет КЖ как восприятие индивидом своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, характерных для места его пребывания, и в связи с его целями, ожиданиями, стандартами и проблемами. Важную эпидемиологическую роль концепция КЖ приобрела после выявления его независимого влияния на смертность населения, а также его связи со здоровым и продуктивным образом жизни. Значимым фактором снижения КЖ считается продолжительный стресс, становится СЭВ.

Психиатрия считается одной из наиболее стрессогенных медицинских профессий. Существуют уникальные, характерные только для психиатрической практики трудовые факторы, негативно воздействующие на устойчивость психики занятых в ней лиц:

Таблица 1. Социально-демографические характеристики участников

Table 1. Socio-demographic characteristics of the participants

Характеристика/Characteristic	Значение/Value
Пол/Gender – мужской/male – женский/female	37 (45,1%) 45 (54,9%)
Возраст/Age	Медиана/Median: 42,5; размах/range: 26–81
Место жительства/Residence – город/city – село/village	43 (52,4%) 39 (47,6%)
Занимаемая должность/Current position – врач-психиатр/psychiatrist – заведующий отделением/head of the unit	52 (63,4%) 30 (36,6%)
Стаж работы в сфере психиатрии (годы)/Work experience in the field of psychiatry (years)	Медиана/Median: 15; размах/range: 2–58
Врачебная категория/Medical category – нет/по – вторая/second – первая/first – высшая/high	45 (54,9%) 5 (6,1%) 7 (8,5%) 25 (30,5%)
Ученая степень/Academic degree – нет/по – кандидат медицинских наук/ candidate of medical sciences	75 (91,5%) 7 (8,5%)
Число рабочих часов в неделю/Number of working hours per week	Медиана/Median: 45; размах/range: 27–54
Семейное положение/Marital status – женат, замужем/married – не женат, не замужем/not married	32 (39%) 50 (61%)
Дети/Children – есть/yes – нет/no	61 (74,4%) 21 (25,6%)

необходимость интенсивного эмоционального вовлечения в длительную работу с душевно больными людьми; случаи психологического и физического насилия со стороны пациентов; ситуации применения мер стеснения и ограничения свободы пациентов; высокая склонность пациентов к суициду.

СЭВ и низкое КЖ врачей негативно влияют на эффективность оказываемой медицинской помощи, в частности они ведут к увеличению риска врачебных ошибок, снижению удовлетворенности пациентов, неоптимальным клиническим практикам [6]. СЭВ врачей связан с повышенной ротацией кадров, ведущей к снижению доступности медицинской помощи и увеличению финансовых затрат медицинских организаций [3]. Врачи, подверженные эмоциональному выгоранию, более склонны к депрессии, суицидальным мыслям и попыткам, развитию зависимости от психически активных веществ, они чаще попадают в дорожно-транспортные происшествия [7].

Благополучие и КЖ изучают как в России, так и за рубежом, но по большей части в исследованиях с пациентами в качестве обследуемых. Эмпирических сведений о КЖ врачей, в том числе психиатров, существенно

меньше [8], а работы, посвященные связи СЭВ и КЖ психиатров, единичны [9].

В отечественных публикациях проблема эмоционального выгорания психиатров поднималась неоднократно, однако продуктивная интеграция выводов этих работ затруднена в силу гетерогенности теоретических предпосылок, из которых исходят авторы. Так, в зависимости от принятой исследователями концепции эмоционального выгорания, а также психометрического инструмента, сконструированного на ее основе, распространенность синдрома среди отечественных врачей-психиатров составляет от 19,9 до 92,3% [10]. Исследований КЖ российских психиатров исключительно мало, а русскоязычных работ, в которых изучались бы наличие, направление и сила связи КЖ и СЭВ нами обнаружено не было.

Целью данного исследования являлось изучение связи эмоционального выгорания и КЖ с последующим построением математической модели, прогнозирующей уровень КЖ на основе сведений о степени эмоционального выгорания врача-психиатра. **Основная гипотеза** настоящего исследования — эмоциональное выгорание значимо и негативно влияет на уровень качества жизни врачей-психиатров.

УЧАСТНИКИ И МЕТОДЫ

Исследование имело кросс-секционный дизайн и проводилось на базе нескольких психиатрических больниц города Москвы и Московской области в период с 2016 по 2018 гг.

Этические аспекты

Все психиатры подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведенное исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренного варианта 2013 г. и было одобрено Комитетом по этике Медицинского института РУДН (заседание от 23.12.2021, протокол №3).

Ethical aspects

All psychiatrists signed the informed consent to participate in the study. The study complies with the principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 and its revised version of 2013. The study was approved by the Local Ethical Committee of the RUDN Medical Institute (Protocol # 3 from December 23, 2021).

Критерии включения врачей-психиатров в исследование: стаж работы по специальности не менее 1 года; непосредственный контакт с психически больными в рамках профессиональной деятельности; подписанное информированное согласие (ИС).

Участники исследования

Принять участие в исследовании было предложено 90 психиатрам. Дали согласие 82 врача. 8 человек отказались по личным соображениям: 7 — до подписания ИС; 1 — после; показатель отклика респондентов составил 91%. Пропусков данных в заполненных респондентами опросниках не было. Участниками стали

37 мужчин и 45 женщин. Другие социально-демографические характеристики представлены в табл. 1.

Методы исследования. В работе использовались клинико-anamnestический, психометрический, статистический методы исследования. Интервьюирование участников проводилось на рабочем месте. Участники были проинформированы о добровольности участия в исследовании и конфиденциальности в отношении сообщаемых ими сведений, а также о том, что отказ от участия в исследовании никак не отразится на их дальнейшей трудовой деятельности. Для каждого участника заполнялась индивидуальная регистрационная карта, в которой отражались основные социально-демографические и профессиональные характеристики: пол, возраст, место жительства, должность, трудовой стаж, врачебная категория, ученая степень или звание, количество рабочих часов в неделю, семейное положение, наличие детей. Психометрические опросники респонденты заполняли самостоятельно.

Уровень эмоционального выгорания измерялся при помощи русскоязычной версии шкалы выгорания С. Maslach (Maslach Burnout Inventory — MBI) в адаптации Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой. Шкала состоит из 22 пунктов, которые содержат описание различных ситуаций или оценок, предполагающих эмоциональную вовлеченность респондента. Частота возникновения переживания оценивается участником по 7-балльной шкале (0 — «никогда», 1 — «очень редко», 2 — «редко», 3 — «иногда», 4 — «часто», 5 — «очень часто», 6 — «каждый день»). Полученные баллы отражают уровень эмоционального выгорания по трем доменам: ЭИ — 9 вопросов, ДЕП — 5 вопросов, РПД — 8 вопросов. Высокие баллы в доменах ЭИ и ДП и низкие в домене РПД свидетельствуют о более выраженном эмоциональном выгорании. Пороговыми значениями в подшкалах, свидетельствующих о высоком эмоциональном выгорании, в конкретной дименсии являлись ≥ 25 , ≥ 11 и ≤ 30 для ЭИ, ДП и РПД соответственно. В качестве операционального критерия наличия актуального СЭВ был выбран высокий уровень выгорания хотя бы в двух дименсиях, одна из которых — ЭИ [11].

КЖ измерялось при помощи сокращенной версии опросника ВОЗ «Качество жизни» (ВОЗКЖ-26 — WHOQOL-BREF). Опросник использует пятипунктовую шкалу Ликерта, включает 24 пункта и оценивает КЖ по 4 доменам — физическое здоровье (ФЗ), психологическое здоровье (ПЗ), социальные отношения (СО) и окружающая среда (ОС). Результаты по каждому из доменов можно представить в трех видах: среднее значение, значение в диапазоне от 4 до 20, а также значение в диапазоне от 0 (наихудшая оценка КЖ) до 100 (наилучшая оценка КЖ). В данном исследовании использовался последний вариант. Отдельно, при помощи двух вопросов, оцениваются общее КЖ и общее качество здоровья.

Описательная статистика качественных данных производилась путем вычисления относительных

и абсолютных частот. Описание количественных данных включало в себя вычисление мер центральной тенденции (медиана, среднее арифметическое), мер рассеяния (среднеквадратичное отклонение, межквартильный размах, размах), а также проверку гипотезы о соответствии распределения значений переменной нормальному при помощи теста Шапиро–Уилка.

Для оценки влияния эмоционального выгорания на КЖ врачей-психиатров был использован метод множественной линейной регрессии. В качестве переменных отклика выступали значения четырех доменов шкалы WHOQOL-BREF. Максимальное количество возможных предикторов было установлено в соответствии с рекомендациями S.B. Green [12], согласно которым $N = 50 + 8 \times m$, где N — количество наблюдений, а m — количество предикторов. Таким образом, для имеющейся выборки из 82 респондентов максимальное число предикторов, которые могли быть включены в модель, было ограничено четырьмя. В качестве предикторных переменных были использованы значения подшкал MBI — ЭИ, ДЕП, РПД, а также пол и возраст респондентов.

Построение каждой модели проходило в несколько этапов. Во-первых, вычислялся уровень корреляции зависимых и независимых переменных, для чего использовались коэффициент корреляции Пирсона или ранговая корреляция Спирмена, которая применялась, если хотя бы одна из исследуемой пары переменных была распределена ненормально. Кроме того, для предварительной оценки связи переменных использовался унвариантный анализ всех возможных комбинаций переменных отклика и предикторных переменных. Во-вторых, для определения включаемых в модель переменных был использован метод прямого отбора. Порядок включения предикторов в модель определялся посредством F-теста (partial F-test). В первую очередь в модель включались те предикторы, которые максимально и статистически значимо снижали остаточную сумму квадратов модели. Также изучались факторы взаимодействия включенных переменных. Конструирование модели завершалось, когда добавление новой независимой переменной не приводило к статистически значимому снижению остаточной суммы квадратов. Для повышения очевидной валидности (face validity) моделей в каждую из них в качестве предиктора предварительно был включен фактор «возраст» вне зависимости от уровня статистической значимости его влияния на КЖ. В-третьих, в отношении каждой из построенных моделей проводилась проверка предположений множественной линейной регрессии. *Линейность взаимосвязи* зависимых и независимых переменных и *независимость значений остатков* оценивались визуально, при помощи диаграммы рассеяния с осями «остатки» и «предсказанные значения». *Нормальность распределения* остатков оценивалась визуально, путем изучения квантильного графика (QQ plot), а также формально, при помощи теста Шапиро–Уилка. При нарушении данных предположений применялись

Таблица 2. Характеристики переменных-кандидатов на включение в регрессионные модели
Table 2 Characteristics of candidate variables for inclusion in regression models

Переменная/ Variable	Среднее/ Mean	Медиана/ Median	Стандартное отклонение/ Standard deviation	25%	75%	Минимум/ Minimum	Максимум/ Maximum	Значение <i>p</i> теста Шапиро–Уилка/ <i>p</i> -value of the Shapiro–Wilk test
ФЗ/Phys	69,38	71,5	13,48	60,75	78,5	32,25	92,75	0,024
ПЗ/Psych	68,29	70,75	12,01	59,31	75	33625	91,5	< 0,001
СО/SR	66,77	75	17,31	58,25	75	25	100	< 0,001
ОС/Env	60,73	62,5	12,26	50,81	68,75	28,25	81,25	0,070
ЭИ/EE	19,06	18	9,61	13	25	1	44	0,107
ДП/DP	8,45	8,5	5,48	4	12	0	23	0,015
РПД/PA	33,49	33	6,24	30	38	19	46	0,485
Возраст/Age	44,46	42,5	12,53	34,25	54	26	81	0,007

Примечание: ДП — деперсонализация; ОС — окружающая среда; ПЗ — психологическое здоровье; РПД — редукция профессиональных достижений; СО — социальные отношения; ФЗ — физическое здоровье; ЭИ — эмоциональное истощение.

Note: DP — Depersonalization; EE — Emotional exhaustion; Env — Environment; PA — Personal accomplishment; Phys — Physical health; Psc — Psychological; SR — Social relationships.

преобразования независимых и зависимых переменных. Для исключения возможного влияния *гетероскедастичности* на уровни статистической значимости коэффициентов модели были вычислены стандартные ошибки коэффициентов, устойчивые к гетероскедастичности по технологии В. Efron (HC3 standard errors) в соответствии с рекомендациями J.S. Long, L.H. Ervin [13]. *Мультиколлинеарность* оценивалась формально, путем вычисления фактора инфляции дисперсии (*VIF*). Коллинеарность двух переменных констатировалась при *VIF* > 5. Кроме того, для оценки коллинеарности переменных изучались уровень и статистическая значимость их корреляции, а также изменение стандартных ошибок уже включенных в модель факторов при добавлении в нее нового фактора.

Статистическая обработка проводилась на языке R версии 3.6.3 с использованием пакетов «Hmisc», «olsrr», «sandwich» и «lmtest». Пороговое значение уровня статистической значимости было установлено на *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень эмоционального выгорания и качество жизни

У 23 (28%) респондентов наблюдался высокий уровень ЭИ, у 32 (39,5%) — высокий уровень ДП, у 25 (30,5%) — высокий уровень выгорания в домене РПД. Восемь (9,7%) психиатров обнаруживали высокий уровень выгорания в дименсиях ЭИ и ДП, два (2,4%) психиатра — в дименсиях ЭИ и РПД и 11 (13,5%) врачей обнаруживали высокий уровень выгорания в трех доменах МБИ. Таким образом, синдром эмоционального выгорания был обнаружен у 21 респондента, а его распространенность в исследуемой выборке составила 25,6%.

Общее КЖ было оценено как «очень плохое» одним респондентом (1,2%), как «плохое» двумя респондентами (2,4%), как «ни плохое, ни хорошее» 15

респондентами (18,3%), как «хорошее» 58 респондентами (70,7%) и как «очень хорошее» свое КЖ описали шесть опрошенных врачей-психиатров (7,3%). Состояние своего здоровья оценивали как «неудовлетворительное» 22 респондента (26,8%), как «ни удовлетворительное, ни неудовлетворительное» 11 респондентов (13,4%), как «удовлетворительное» 43 респондента (52,4%), как «очень удовлетворительное» свое здоровье оценили шесть участников (7,3%); ни один из опрошенных психиатров не оценил свое здоровье как «очень неудовлетворительное».

Количественное описание результатов, полученных при помощи МБИ и WHOQOL-BREF, представлено в табл. 2. Эти переменные, а также переменные «возраст» и «пол» были использованы при построении уравнений множественной регрессии.

Поскольку значения большей части переменных были распределены ненормально, корреляционный анализ проводился путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициентов корреляции с уровнем их статистической значимости представлены в табл. 3. Направление корреляции во всех парах зависимых и независимых переменных соответствовало ожидаемым. Результаты продемонстрировали отсутствие статистически значимой корреляции между РПД и СО. Переменная «возраст» статистически значимо и отрицательно коррелировала с ФЗ и ПЗ, но не с другими переменными. Среди потенциальных предикторов высокий уровень корреляции обнаруживался между ЭИ и ДП, что косвенно указывало на их возможную коллинеарность.

Результаты регрессионного анализа

Унивариантный анализ показал (табл. 4), что каждая из трех подшкал МБИ статистически значимо связана с уровнем КЖ во всех доменах WHOQOL-BREF, за исключением пары «РПД — СО». Пол не влиял на КЖ респондентов, в то время как возраст был отрицательно связан с доменом ФЗ, но не с другими показателями КЖ.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между значениями подшкал MBI, WHOQOL-BREF и возрастом респондентов
Table 3 Correlation coefficients between the values of the MBI, WHOQOL-BREF subscales and the age of the respondents

	ФЗ/Phys	ПЗ/Psych	СО/SR	ОС/Env	ЭИ/EE	ДП/DP	РПД/PA	Возраст/Age
ФЗ/Phys	1,00							
ПЗ/Psych	0,74 $p < 0,001$	1,00						
СО/SR	0,51 $p < 0,001$	0,55 $p < 0,001$	1,00					
ОС/Env	0,65 $p < 0,001$	0,73 $p < 0,001$	0,47 $p < 0,001$	1,00				
ЭИ/EE	-0,60 $p < 0,001$	-0,61 $p < 0,001$	-0,42 $p < 0,001$	-0,61 $p < 0,001$	1,00			
ДП/DP	-0,46 $p < 0,001$	-0,48 $p < 0,001$	-0,30 $p = 0,006$	-0,51 $p < 0,001$	0,73 $p < 0,001$	1,00		
РПД/PA	0,52 $p < 0,001$	0,53 $p < 0,001$	0,17 $p = 0,124$	0,44 $p < 0,001$	-0,54 $p < 0,001$	-0,49 $p < 0,001$	1,00	
Возраст/Age	-0,29 $p = 0,009$	-0,23 $p = 0,039$	-0,12 $p = 0,276$	-0,14 $p = 0,225$	0,04 $p = 0,751$	-0,21 $p = 0,058$	0,00 $p = 0,995$	1,00

Примечание: ДП — деперсонализация; ОС — окружающая среда; ПЗ — психологическое здоровье; РПД — редукция профессиональных достижений; СО — социальные отношения; ФЗ — физическое здоровье; ЭИ — эмоциональное истощение.

Note: DP — Depersonalization; EE — Emotional exhaustion; Env — Environment; PA — Personal accomplishment; Phys — Physical health; Psyc — Psychological; SR — Social relationships.

Результаты регрессионного анализа продемонстрировали, что с повышением ЭИ и возраста ФЗ респондентов снижалось, в то время как высокий уровень РПД приводил к повышению значения ФЗ. При построении регрессионной модели связи эмоционального выгорания, возраста и пола с ПЗ было обнаружено, что предположение о нормальном распределении остатков не выполнялось, в связи с чем переменная отклика была трансформирована путем ее возведения в квадрат. Уровень ЭИ и возраст респондентов были отрицательно связаны с квадратом ПЗ, а количество баллов в домене РПД — положительно. Только ЭИ было предиктором уровня, в то время как коэффициент регрессии переменной «возраст» значимо не отличался от нуля. Ни одно из возможных взаимодействий предикторов не было статистически значимо связано с переменными отклика. Модели множественной линейной регрессии, описывающие влияние эмоционального выгорания, возраста и пола на КЖ, представлены в табл. 5.

Необходимо отметить, что включение во все представленные модели ДП в качестве предиктора при наличии в них ЭИ сопровождалось увеличением стандартной ошибки коэффициента регрессии ЭИ не менее, чем на 50% при отсутствии увеличения объясняемой дисперсии зависимых переменных. Хотя фактор инфляции дисперсии в таких случаях не превышал пороговый уровень, подобное взаимодействие двух предикторов косвенно свидетельствовало о высоком уровне коллинеарности между ними.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно имеющимся данным, это первое исследование, в котором изучался вопрос связи СЭВ и КЖ российских врачей-психиатров. В изученной выборке среднее значение ЭИ, ДП и РПД составило 19,06,

8,45 и 33,49 балла соответственно. Стоит отметить, что сравнение полученного в нашей работе уровня эмоционального выгорания с результатами других отечественных исследований затруднено, поскольку, если в зарубежных исследованиях шкала MBI является «золотым стандартом» выявления СЭВ и применяется более чем в 80% исследований [14], то в российских публикациях зачастую используется методика диагностики уровня профессионального выгорания В.В. Бойко [10]. Крупный систематический обзор и метаанализ англоязычных статей [15] выявил, что среди работников сферы охраны психического здоровья уровень ЭИ составляет 21,25, ДП — 6,82, а РПД — 34,61. В качестве одного из возможных объяснений сопоставимости данных значений с теми, что были получены в нашем исследовании, приводится наблюдение, что, несмотря на страновые различия, различия в культуре, финансировании и структурной организации системы здравоохранения, уровень эмоционального выгорания в большей степени определяется конкретной специальностью. Другой систематический обзор англоязычной литературы и метаанализ [16], в котором изучались средние значения подшкал MBI среди психиатров, обнаружил, что в среднем данные специалисты обнаруживают значения равные 22,03 в подшкале ЭИ, 7,41 в подшкале ДП и 30,0 в подшкале РПД — результаты в целом схожие с теми, что были получены в нашем исследовании.

КЖ обследованных нами при помощи опросника WHOQOL-BREF врачей-психиатров составило 69,38, 68,29, 66,77, 60,73 по доменам ФЗ, ПЗ, СО и ОС соответственно. Я.О. Федоров и Н.В. Семенова [17] на выборке из 31 одного врача-психиатра из Санкт-Петербурга и Екатеринбурга получили схожие результаты по доменам ПЗ, СО и ОС (67,5, 67,5, 60), но обнаружили худший уровень ФЗ — 55. Примерами возможных объяснений данной находки могут являться более молодой

Таблица 4. Результаты унивариантного анализа
Table 4 Results of univariate analysis

Физическое здоровье/Physical health					
	B	S.E. (HC3)	t-value	p-value	R2
ЭИ/EE	-0,9028	0,1336	-6,7582	< 0,001	0,4142
ДП/DP	-1,1167	0,2862	-3,9015	< 0,001	0,2060
РПД/PA	1,1119	0,2038	5,4570	< 0,001	0,2651
Возраст/Age	-0,3017	0,1099	-2,7441	0,007	0,0787
Пол/Gender	2,1441	2,9505	0,7267	0,4695	0,0063
Психологическое здоровье/Psychological health					
	B	S.E. (HC3)	t-value	p-value	R2
ЭИ/EE	-0,8139	0,1177	-6,9177	< 0,001	0,4239
ДП/DP	-1,0634	0,2541	-4,1848	< 0,001	0,2352
РПД/PA	0,9328	0,1835	5,0839	< 0,001	0,2349
Возраст/Age	-0,1663	0,1053	-1,5791	0,118	0,0301
Пол/Gender	0,3027	2,6718	0,1133	0,910	0,0002
Социальные отношения/Social relationships					
	B	S.E. (HC3)	t-value	p-value	R2
ЭИ/EE	-0,8134	0,1901	-4,2790	< 0,001	0,2038
ДП/DP	-0,9619	0,3899	-2,4669	0,016	0,0926
РПД/PA	0,5549	0,3342	1,6601	0,101	0,04
Возраст/Age	-0,1192	0,1421	-0,839	0,404	0,0074
Пол/Gender	-0,1922	3,9031	-0,0492	0,961	< 0,001
Окружающая среда/Environment					
	B	S.E. (HC3)	t-value	p-value	R2
ЭИ/EE	-0,7417	0,1108	-6,6940	< 0,001	0,3378
ДП/DP	-1,0704	0,2115	-5,0614	< 0,001	0,2287
РПД/PA	0,8546	0,1983	4,3094	< 0,001	0,1892
Возраст/Age	-0,1728	0,1163	-1,4862	0,141	0,0312
Пол/Gender	2,4041	2,7028	0,8895	0,376	0,0096

Примечание: B — регрессионный коэффициент; p-value — уровень статистической значимости; R2 — коэффициент детерминации; S.E. (HC3) — стандартная ошибка, устойчивая к гетероскедастичности по Efron; t-value — значение критерия Стьюдента; ДП — деперсонализация; РПД — редукция профессиональных достижений; ЭИ — эмоциональное истощение.

Note: B — unstandardized regression coefficient; DP — Depersonalization; EE — Emotional exhaustion; PA — Personal accomplishment; R2 — coefficient of determination; S.E. (HC3) — standard error resistant to heteroscedasticity by Efron; t-value — the value of the Student's criterion.

контингент психиатров, работающих в Москве, а также более полный спектр и высокая доступность возможных вмешательств для сохранения психического и соматического здоровья жителей столицы.

Результаты данного исследования подтверждают выдвинутую нами гипотезу о негативной связи СЭВ у врачей-психиатров и качества их жизни. Несмотря на то что эмоциональное выгорание хорошо предсказывало уровень КЖ, особенно в доменах ФЗ и ПЗ, осталась большая доля необъясненной дисперсии в финальных регрессионных моделях. Это ожидаемо, учитывая, что, возможно, СЭВ являлся прокси-показателем для многих других неизмеренных факторов риска, а отдельные предикторы не были включены в модели ни прямо, ни опосредованно.

Связь СЭВ и сниженного ФЗ неоднократно демонстрировалась в рамках биомедицинских исследований.

Высокое эмоциональное выгорание связано с риском развития гастроинтестинальных и респираторных инфекций, сахарного диабета 2-го типа, головных болей, хронической усталости, артериальной гипертензии, а также с неспецифическим повышением смертности [18].

Валидность отдельных симптомов СЭВ в качестве предикторов ПЗ также подтверждается эмпирическими данными, полученными за последние годы. Врачи, подверженные эмоциональному выгоранию, чаще страдают депрессивными, тревожными, диссомническими расстройствами, злоупотребляют алкоголем и другими психоактивными веществами, а также чаще своих коллег отмечают суицидальные мысли [18]. Отдельные лонгитюдинальные исследования свидетельствуют о том, что суицидальные мысли становятся менее интенсивными и беспокоят подверженных СЭВ лиц реже,

Таблица 5. Модели множественной линейной регрессии
Table 5 Multiple linear regression models

Физическое здоровье/Physical health					
	B	S.E. (НСЗ)	t-value	p-value	VIF
intercept	79,2936	9,0589	8,7531	< 0,001	
ЭИ/EE	-0,7274	0,1483	-4,9057	< 0,001	1,39
Возраст/Age	-0,2902	0,0926	-3,1332	0,002	1,00
РПД/PA	0,5035	0,1848	2,7246	0,008	1,39
R ² = 0,530	adj R ² = 0,511	RSE = 9,42	DF = 78	S-W resid. p = 0,21	
Психологическое здоровье ² / Psychological health ²					
	B	S.E. (НСЗ)	t-value	p-value	VIF
intercept	5421,373	1115,485	4,8601	< 0,001	
ЭИ/EE	-81,590	17,769	-4,5917	< 0,001	1,39
РПД/PA	59,141	26,302	2,2486	0,027	1,39
Возраст/Age	-23,416	11,231	-2,0850	0,040	1,00
R ² = 0,489	adj R ² = 0,469	RSE = 1118	DF = 78	S-W resid. p = 0,11	
Социальные отношения/Social relationships					
	B	S.E. (НСЗ)	t-value	p-value	VIF
intercept	87,3594	6,6777	13,0823	< 0,001	
ЭИ/EE	-0,8124	0,1934	-4,2007	< 0,001	1,00
Возраст/Age	-0,1147	0,1357	-0,8453	0,401	1,00
R ² = 0,2107	adj R ² = 0,1907	RSE = 15,57	DF = 79	S-W resid. p = 0,60	
Окружающая среда/Environment					
	B	S.E. (НСЗ)	t-value	p-value	VIF
intercept	82,3443	5,0329	16,3613	< 0,001	
ЭИ/EE	-0,7401	0,1089	-6,7951	< 0,001	1,00
Возраст/Age	-0,1687	0,1116	-1,5122	0,135	1,00
R ² = 0,3675	adj R ² = 0,3515	RSE = 9,874	DF = 79	S-W resid. p = 0,15	

Примечание: adj R² — скорректированный коэффициент детерминации; B — регрессионный коэффициент; intercept — значение предсказываемого параметра при нулевом значении предикторов; DF — степень свободы; p-value — уровень статистической значимости; R² — коэффициент детерминации; RSE — остаточная сумма квадратов; S.E. (НСЗ) — стандартная ошибка, устойчивая к гетероскедастичности по Efron; S-W resid. p — уровень значимости теста Шапиро–Уилка применительно к распределению остатков; t-value — значение критерия Стьюдента; VIF — фактор инфляции дисперсии; РПД — редукция профессиональных достижений; ЭИ — эмоциональное истощение.

Note: adj R² — adjusted coefficient of determination; B — unstandardized regression coefficient; DF — degrees of freedom; EE — Emotional exhaustion; PA — Personal accomplishment; R² — coefficient of determination; RSE — residual standard error; S.E. (НСЗ) — standard error resistant to heteroscedasticity by Efron; S-W resid. p — the significance level of the Shapiro–Wilk test in relation to the distribution of residuals; t-value — the value of the Student's criterion; VIF — variance inflation factor.

когда уровень эмоционального выгорания снижается, что косвенно указывает на направление причинно-следственной связи [19].

Продуктивные СО служат важным фактором профилактики эмоционального выгорания. Адекватное взаимодействие с коллегами и администрацией, достаточный уровень поддержки от них, налаженные междисциплинарные связи, взаимное доверие и кооперация способны сглаживать проявления СЭВ работника. В то же время высокое эмоциональное выгорание ведет к дисгармонизации данных отношений, что неизбежно сказывается на благополучии занятых

в сфере охраны психического здоровья работников. «Заразность» эмоционального выгорания отмечал еще Н.Ж. Freudenberger [2].

В случае связи эмоционального выгорания и уровня благополучия психиатров в домене ОС сложно однозначно установить направление причинно-следственной связи. С одной стороны, двойственность роли и ролевой конфликт, высокий уровень рабочей нагрузки, недостаток положительной обратной связи, монотонность работы, недостаток автономии связаны с СЭВ [18], однако представляется крайне маловероятным, что эмоциональное выгорание непосредственно

приводит к возникновению таких условий работы. То же самое можно сказать и о специфических для психиатрии негативных рабочих факторах — суициды пациентов, необходимость недобровольных интервенций, случаи насилия со стороны пациентов и т.п. В работе врачей предикторами развития СЭВ считаются необходимость использования цифровых устройств («компьютеризация» труда), большой объем заполняемой документации, необходимость работы в выходные дни, ночные дежурства, низкий уровень заработной платы. Выгорание часто развивается вследствие пролонгированного и интенсивного эмоционального контакта с пациентами. Неудивительно, что переработки специалистов психиатрического профиля связаны с ментальным истощением и негативным отношением к пациентам. Примечателен здесь тот факт, что медианное значение количества рабочих часов в неделю в обследованной выборке составило 45 при номинальной 36-часовой рабочей неделе. С другой стороны, частота выражения намерения уволиться у подверженных СЭВ докторов, фактические увольнения, повышение частоты и длительности отсутствия на работе по причине болезни, а также сокращение рабочего времени могут снизить эффективность работы отделения, увеличить нагрузку на занятых сотрудников и привести к развитию эмоционального выгорания у ранее интактных лиц.

Возраст оказался предсказуемо связан со снижением ФЗ и ПЗ, вероятно, в силу естественных причин — с течением времени у людей развивается все большее количество хронических заболеваний. Независимость КЖ в подшкалах СО и ОС от возраста, а также примерно одинаковый уровень КЖ среди мужчин и женщин может свидетельствовать об отсутствии порочной практики дискриминации работников по половому и возрастному признакам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмоциональное выгорание негативно сказывается на качестве жизни практикующих врачей-психиатров. Для установления каузальных связей между этими конструктами необходимы проспективные, лонгитудинальные исследования. Изучение больших выборок позволит выявить влияние дополнительных факторов на связь эмоционального выгорания и КЖ.

В будущем целесообразно детальное изучение причин развития эмоционального выгорания; продольные исследования влияния СЭВ на КЖ; разработка программ по профилактике и снижению эмоционального выгорания, которые приведут к улучшению КЖ.

Полученные результаты будут полезны как работникам, нуждающимся в превенции и снижении эмоционального выгорания, так и руководителям сферы здравоохранения, заинтересованным в создании стабильного и продуктивного трудового коллектива.

Если последующие продольные исследования обнаружат, что снижение выгорания приводит к увеличению

показателей КЖ, программы по снижению СЭВ смогут способствовать повышению КЖ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Bodenheimer T, Sinsky C. From triple to quadruple aim: care of the patient requires care of the provider. *Ann Fam Med*. 2014;12(6):573–576. doi: [10.1370/afm.1713](https://doi.org/10.1370/afm.1713) PMID: 25384822; PMCID: PMC4226781.
2. Freudenberger HJ. Staff burn-out. *Journal of Social Issues*. 1974;30(1):159–165. doi: [10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x)
3. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:397–422. doi: [10.1146/annurev.psych.52.1.397](https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.397) PMID: 11148311.
4. Зражевская ИА, Быков КВ, Топка ЭО, Пешкин ВН, Исаев РН, Орлов АМ. Эволюция представлений о синдроме эмоционального выгорания. *Психиатрия*. 2020;18(4):127–138. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140)
Zrazhevskaya IA, Bykov KV, Topka EO, Peshkin VN, Isaev RN, Orlov AM. The Evolution of Representations about the Syndrome of Emotional Burnout. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):127–138. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-127-140)
5. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, González AD, Gabani FL, Andrade SMD. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185781. doi: [10.1371/journal.pone.0185781](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185781)
6. West CP, Shanafelt TD, Kolars JC. Quality of life, burnout, educational debt, and medical knowledge among internal medicine residents. *JAMA*. 2011;306(9):952–960. doi: [10.1001/jama.2011.1247](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1247)
7. Patel RS, Bachu R, Adikey A, Malik M, Shah M. Factors Related to Physician Burnout and Its Consequences: A Review. *Behav Sci (Basel)*. 2018;8(11):98. doi: [10.3390/bs8110098](https://doi.org/10.3390/bs8110098) PMID: 30366419; PMCID: PMC6262585.
8. Liu C, Wang L, Zhao Q. Factors related to health-related quality of life among Chinese psychiatrists: occupational stress and psychological capital. *BMC Health Services Research*. 2015;15(1):1–10. doi: [10.1186/s12913-015-0677-7](https://doi.org/10.1186/s12913-015-0677-7)
9. Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps GJ, Russell T, Dyrbye L, Satele D, Collcott P, Novotny PJ, Sloan J, Freischlag JA. Burnout and career satisfaction among American surgeons. *Ann Surg*. 2009;250(3):463–471. doi: [10.1097/SLA.0b013e3181ac4dfd](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ac4dfd)
10. Быков КВ, Зражевская ИА, Тер-Израелян АЮ. Распространенность синдрома эмоционального выгорания у российских психиатров: систематический обзор. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2018;4:91–95. <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/50757/>
Bykov KV, Zrazhevskaya IA, Ter-Israelyan AYU. Prevalence of burnout in Russian psychiatrists:

- a systematic review. *Journal of postgraduate medical education*. 2018;4:91–95. (In Russ.). <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/50757/>
11. Dyrbye LN, West CP, Shanafelt TD. Defining burnout as a dichotomous variable. *J Gen Intern Med*. 2009;24(3):440–440. doi: [10.1007/s11606-008-0876-6](https://doi.org/10.1007/s11606-008-0876-6)
 12. Green SB. How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate behavioral research*. 1991;26(3):499–510. doi: [10.1207/s15327906mbr2603_7](https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2603_7)
 13. Long JS, Ervin LH. Using heteroscedasticity consistent standard errors in the linear regression model. *The American Statistician*. 2000;54(3):217–224. doi: [10.2307/2685594](https://doi.org/10.2307/2685594)
 14. Shirom A, Melamed S. A comparison of the construct validity of two burnout measures in two groups of professionals. *International journal of stress management*. 2006;13(2):176–200. doi: [10.1037/1072-5245.13.2.176](https://doi.org/10.1037/1072-5245.13.2.176)
 15. O'Connor K, Neff DM, Pitman S. Burnout in mental health professionals: A systematic review and meta-analysis of prevalence and determinants. *Eur Psychiatry*. 2018;53:74–99. doi: [10.1016/j.eurpsy.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.06.003)
 16. Rotstein S, Hudaib AR, Facey A, Kulkarni J. Psychiatrist burnout: a meta-analysis of Maslach Burnout Inventory means. *Australas Psychiatry*. 2019;27(3):249–254. doi: [10.1177/1039856219833800](https://doi.org/10.1177/1039856219833800)
 17. Федоров ЯО, Семенова НВ. Исследование толерантности у специалистов помогающих профессий в сфере психического здоровья. *Вестник психотерапии*. 2011;40:85–97. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17073943>
Fedorov YaO, Semenova NV. Study of tolerance in professionals of helping professions in mental healthcare services. *Bulletin of psychotherapy*. 2011;40:85–97. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17073943>
 18. Dyrbye LN, Thomas MR, Massie FS, Power DV, Eacker A, Harper W, Durning S, Moutier C, Szydlo DW, Novotny PJ, Sloan JA, Shanafelt TD. Burnout and suicidal ideation among US medical students. *Ann Intern Med* 2008;149(5):334–341. doi: [10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00008)
 19. Зражевская ИА, Быков КВ, Пешкин ВИ, Топка ЭО, Исаев РН, Орлов АМ. Синдром эмоционального выгорания в работе врача: учебное пособие. Москва: РУДН, 2020:108 с. ISBN: 978-5-209-10365-3.
Zrazhevskaja IA, Bykov KV, Peshkin VI, Topka JeO, Isaev RN, Orlov AM. Sindrom jemocional'nogo vygoranija v rabote vracha: ucebnoe posobie. Moskva: RUDN, 2020:108 s. ISBN: 978-5-209-10365-3.

Сведения об авторах

Инна Александровна Зражевская, доктор медицинских наук, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5430-1122>

ZrazhevskayaIA@list.ru

Кирилл Вадимович Быков, аспирант, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3813-4330>

0327z@list.ru

Эльвира Олеговна Топка, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 13» ДЗМ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-7506-8277>

1688m@mail.ru

Руслан Николаевич Исаев, кандидат медицинских наук, психиатр-нарколог, руководитель, Клиника доктора Исаева (ООО «Не Зависимость»), Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-5226-4779>

info@isaevclinic.ru

Андрей Михайлович Орлов, психиатр-нарколог, руководитель, ООО «Медицинский центр “Корсаков”», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-2535-1486>

callcentre@mckorsakov.ru

Information about the authors

Inna A. Zrazhevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education “Central State Medical Academy” the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5430-1122>

zrazhevskayaia@list.ru

Kirill V. Bykov, Postgraduate Student, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3813-4330>

0327z@list.ru

Elvira O. Topka, Psychiatric Hospital # 13, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-7506-8277>

1688m@mail.ru

Ruslan N. Isaev, Cand. of Sci. (Med.), Head of Doctor Isaev Clinic, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-5226-4779>

info@isaevclinic.ru

Andrey M. Orlov, Head of Medical center "Korsakov", Moscow, Russia,

callcentre@mckorsakov.ru

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 13.08.2023 Received 13.08.2023	Дата рецензирования 12.09.2023 Revised 12.09.2023	Дата принятия 25.09.2023 Accepted for publication 25.09.2023
--	--	---

© Косикова А.В. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 612.821 + 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-58-67>

Характеристики контрастной чувствительности зрительной системы и микротремора глаз при шизофрении

А.В. Косикова¹, И.И. Шошина¹, С.И. Ляпунов², З.Т. Гусейнова³, И.С. Ляпунов², А.А. Радивилко¹, М.В. Иванов³¹Санкт-Петербургский государственный университет, Институт когнитивных исследований, Санкт-Петербург, Россия²Институт общей физики им. А.М. Прохорова, РАН, Москва, Россия³Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Шошина Ирина Ивановна, shoshinai@mail.ru

Резюме

Обоснование: шизофрения — тяжелое психическое заболевание, для которого характерны не только когнитивные, но и сенсорные нарушения, в том числе зрительной системы. Исследования указывают на нарушение обработки контраста при шизофрении, однако данные о характере этих нарушений носят противоречивый характер. Теория треморного модуляционного сигнала связывает контрастную чувствительность с параметрами микротремора глаз — высокочастотными и малоамплитудными микродвижениями, которые управляются нейронами ядер ствола мозга. Параметры микротремора глаз при психопатологии, в частности шизофрении, в научной литературе не описаны. **Цель исследования:** изучить особенности контрастной чувствительности и микротремора глаз при шизофрении. **Пациенты и методы:** в исследовании приняли участие 30 пациентов с диагнозом параноидная шизофрения. Группу контроля составили 30 человек без психопатологических и неврологических расстройств. Для регистрации контрастной чувствительности использовали метод компьютерной визоконтрастометрии. Предъявляли элементы Габора с пространственной частотой 0.4, 1.0, 3.0 и 10 цикл/град. Микротремор глаз фиксировали бесконтактным методом высокоскоростной видеорегистрации с помощью оригинальной оптической установки. **Результаты:** у пациентов контрастная чувствительность была ниже в области средних и высоких пространственных частот по сравнению с условно здоровым контролем, что может быть связано с хроническим течением болезни. Микротремор глаз у пациентов отличался более низким значением частоты и более высоким — амплитуды по сравнению с группой контроля. **Заключение:** контрастная чувствительность и показатели микротремора глаз могут рассматриваться как потенциальные маркеры для определения функционального состояния при шизофрении, что требует дальнейших исследований и накопления экспериментальных данных.

Ключевые слова: шизофрения, зрительная система, контрастная чувствительность зрительной системы, магноцеллюлярная система, парвоцеллюлярная система, окулярный микротремор, микротремор глаз

Источник финансирования. Исследование по регистрации контрастной чувствительности выполнено при поддержке РНФ (проект № 22-18-00074).

Для цитирования: Косикова А.В., Шошина И.И., Ляпунов С.И., Гусейнова З.Т., Ляпунов И.С., Радивилко А.А., Иванов М.В. Характеристики контрастной чувствительности зрительной системы и микротремора глаз при шизофрении. *Психиатрия*. 2024;22(1):58-67. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-58-67>

RESEARCH

UDC 612.821-616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-58-67>

Characteristics of Visual Contrast Sensitivity and Eye Microtremor in Schizophrenia

A.V. Kosikova¹, I.I. Shoshina¹, S.I. Lyapunov², Z.T. Guseynova³, I.S. Lyapunov², A. Radivilko¹, M.V. Ivanov³¹St. Petersburg State University, Institute for Cognitive Research, St. Petersburg, Russia²Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia³Bekhterev' National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Irina I. Shoshina, shoshinai@mail.ru

Summary

Background: schizophrenia is a severe mental illness characterized not only by cognitive but also sensory impairments, including the visual system. Research suggests impairments in contrast processing in schizophrenia, but evidence regarding the nature of these impairments is inconsistent. The theory of tremor modulation signal connects contrast sensitivity with the parameters of ocular microtremor — high-frequency and low-amplitude micromovements that are controlled by neurons of the nuclei of the brain stem. The parameters of ocular microtremor in psychopathology, in particular in schizophrenia, have not

been described in the scientific literature. **The aim of the study** was to study the characteristics of contrast sensitivity and microtremor of the eyes of patients with schizophrenia. **Patients and methods:** to register contrast sensitivity, the method of computer visiocontrastometry was used. Gabor elements were presented with spatial frequencies of 0.4, 1.0, 3.0, and 10 cycles/deg. Eye microtremor was recorded using a non-contact high-speed video recording method using an original optical system. The study involved 30 patients diagnosed with paranoid schizophrenia and 30 people without psychopathology and neurological diseases. **Results:** the contrast sensitivity of patients was reduced in the region of medium and high spatial frequencies compared with conditionally healthy controls, which may be associated with the chronic course of the disease. Ocular microtremor in the patient group was characterized by a lower frequency and a higher amplitude compared to the control group. **Conclusions:** contrast sensitivity and ocular microtremor are considered as potential markers for determining the functional state in schizophrenia, which requires further research and accumulation of experimental data.

Keywords: schizophrenia, visual contrast sensitivity, magnocellular system, parvocellular system, ocular micromovements, eye microtremor

Funding. The study with registration of contrast sensitivity was supported by the Russian Science Foundation (project # 22-18-00074).

For citation: Kosikova A.V., Shoshina I.I., Lyapunov S.I., Guseinova Z.T., Lyapunov I.S., Radivilko A.A., Ivanov M.V. Characteristics of Contrast Sensitivity and Ocular Microtremor in Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):58–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-58-67>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — тяжелое психическое заболевание, наблюдается примерно у 1% населения, затрудняет жизнь как самих пациентов, так и их родственников, а также оказывает большую финансовую нагрузку на систему здравоохранения [1]. Для шизофрении характерно хроническое течение с рецидивами [2]. Задача разработки методов объективной оценки состояния пациентов, страдающих шизофренией и другими психическими расстройствами — одна из ключевых в психиатрии [3, 4]. Нарушения зрительного восприятия у больных шизофренией мало исследованы клинически [5–7]. У пациентов с шизофренией наблюдаются зрительные нарушения, начиная с самых ранних этапов обработки информации [8–11]. Предполагается, что нарушения низкоуровневых сенсорных механизмов могут оказывать влияние на высокоуровневые когнитивные процессы и приводить к проявлению психотических симптомов, характерных для шизофрении [10, 12, 13].

Изображение, воспринимаемое сетчаткой, представляет собой сложный паттерн изменения интенсивности света, который можно представить в виде синусоидальных колебаний с градуальным распределением светлого и темного [9]. Отношение яркости между светлой и темной фазами паттерна есть контраст. Минимально различимый перепад яркости между светлой и темной фазами паттерна обозначается как пороговый контраст. Величина, обратная пороговому контрасту (1/пороговый контраст), определяется как контрастная чувствительность. Контрастная чувствительность — фундаментальная характеристика зрительного восприятия [14, 15]. Количество перепадов от светлого к темному (синусоидальных циклов) на 1 угловой градус (угл/град) поля зрения несет информацию о пространственной частоте, которая измеряется в циклах на градус (цикл/град). Таким образом, чем больше переходов от светлого к темному приходится на 1 угл/град поля зрения, тем выше пространственная частота и наоборот [16]. Паттерны, содержащие большое количество перепадов на единицу угла зрения

(от 7 цикл/град), имеют высокую пространственную частоту, малое количество перепадов — низкую пространственную частоту (до 0,5 цикл/град). Паттерны с частотой от 0,6 до 6 цикл/град относят преимущественно к средним пространственным частотам. Контрастная чувствительность отличается при восприятии разных пространственных частот.

Согласно теории пространственно-частотной фильтрации [17, 18] зрительная система представлена нейронными комплексами, чувствительными к восприятию определенного спектра пространственных частот. Подавляющая часть из них представлена мелкоклеточными парвоцеллюлярными и крупноклеточными магноцеллюлярными нейронами латерального коленчатого тела таламуса (ЛКТ). Магноцеллюлярные нейроны получают информацию от рецепторов преимущественно периферической части сетчатки и передают ее нейронам первичной зрительной коры, также как и парвоцеллюлярные нейроны, получающие информацию от рецепторов центра сетчатки [19]. На корковом уровне магноцеллюлярные нейроны дают начало преимущественно дорзальному потоку, а парвоцеллюлярные — вентральному потоку, несущим информацию в префронтальные зоны головного мозга [8, 20, 21]. Магноцеллюлярные каналы специфичны к восприятию низких пространственных частот, формируют общее представление об объекте, обеспечивая тем самым глобальный анализ изображения [16, 21]. Парвоцеллюлярные каналы специфичны к восприятию высоких пространственных частот, передают информацию о деталях объекта, обеспечивая локальный анализ изображения [16, 22]. Таким образом, можно говорить о двух нейронных системах восприятия и анализа информации [9].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о важности согласованного взаимодействия магно- и парвоклеточной систем для обеспечения целостности зрительного восприятия, нарушенного при шизофрении [11, 23]. Однако одни исследования регистрируют у больных шизофренией гипофункцию магноцеллюлярной системы [13, 23, 24], другие — гиперфункцию [25, 50, 51]. В части исследований

сообщается о гипофункции парвоцеллюлярных каналов [46, 49], либо о снижении контрастной чувствительности в области всех пространственных частот [9, 23, 26, 47, 48].

Согласно теории треморно-модуляционного сигнала (ТМС) контрастная чувствительность зрительной системы связана с микротреморными колебательными движениями глазного яблока [27–29]. Теория основывается на исследованиях взаимосвязи микротремора глаз — окулярного микротремора (ocular microtremor, ОМТ) — и остроты зрения, падающей при стабилизации изображения относительно сетчатки [30–33]. Треморные колебания глаз имеют среднюю частоту 87 Гц и амплитуду в 20–40 угл/с [34, 35]. Согласно модели ТМС треморные колебания глаз обеспечивают суммацию возбуждения в пределах рецептивных полей при фиксации на деталях объекта. Треморный сигнал может существовать бесконечно долго на границе перепада яркости [27–29]. Такие движения глаз управляются нейронами ствола головного мозга и не поддаются произвольному контролю [36]. По данным исследования сниженная частота ОМТ по сравнению со здоровым контролем наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом [37] и болезнью Паркинсона [38]. Научные публикации о параметрах ОМТ при психопатологических расстройствах не найдены, тогда как нарушение афферентного контроля при шизофрении связывают с изменением состояния ретикулярной активирующей системы [39, 40, 41]. Ствол мозга и ретикулярная формация рассматриваются как один из возможных очагов патогенетических механизмов шизофрении.

Цель исследования — изучение особенностей контрастной чувствительности и микротремора глаз при шизофрении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 пациентов (19 женщин и 11 мужчин, $33,5 \pm 9,6$ года) с диагнозом параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10). Среди них у 16 пациентов диагностирован непрерывно-прогредиентный тип течения заболевания, у 14 — приступообразно-прогредиентный. В психическом состоянии больных на момент включения в исследование выявлены следующие синдромы: галлюцинаторно-параноидный — у 11 пациентов, параноидный — у 14, галлюцинаторный — в 2 случаях, аффективно-бредовой — у 2 больных и депрессивно-бредовой в 1 наблюдении. Средняя длительность заболевания составила 11 ± 8 лет (менее 10 лет у 16 пациентов и более 10 лет у 14 пациентов). По результатам диагностической шкалы PANSS средний балл субшкалы продуктивной симптоматики составил $16,8 \pm 3,5$, субшкалы негативной симптоматики — $20,3 \pm 2,7$. У 5 больных оказалось больше баллов по субшкале продуктивной симптоматики (по сравнению с негативной), в 4 наблюдениях суммы баллов по обеим субшкалам были равны, а 21 пациент набрал больше баллов по субшкале негативных

симптомов (по сравнению со шкалой продуктивной симптоматики). Средний общий балл по шкале PANSS составил 74 ± 7 .

В качестве контроля в исследование были включены 30 человек без неврологических и психиатрических заболеваний в анамнезе (18 женщин и 12 мужчин, средний возраст $31 \pm 10,4$ года).

Этические аспекты

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (№ ЭК-И-120/19 от 24.10.2019). Все пациенты и участники контрольной группы подписывали информированное согласие на участие в исследовании и могли отказаться от участия в любой момент в процессе исследования. Обследование проводили в соответствии с протоколом, стандартами GCP, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и нормативными требованиями. Тестирование пациентов выполняли в присутствии врача-психиатра — сотрудника клиники.

Ethical aspects

The study protocol was approved by the ethics committee of Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (# EK-I-120/19, dated 10/24/19). All patients and control group participants signed informed consent before starting the study and could refuse participation at any time during the study. The examination was performed in accordance with the protocol, GCP standards, World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 amended 1975–2013, and regulatory requirements. Patients were tested in the presence of a psychiatrist — an employee of the clinic.

Критерии включения согласно протоколу исследования были следующими:

- возраст от 18 до 45 лет;
- диагноз параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10);
- зрение нормальное или скорректированное очками или линзами.

Критерии невключения для пациентов были следующими:

- офтальмологические заболевания, не корректируемые очками или линзами и приводящие к снижению зрительных функций;
- острое психотическое состояние;
- органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС);
- наличие тяжелых острых и хронических соматических заболеваний, требующих применения постоянной дополнительной фармакологической терапии;
- диабет;
- алкогольная или наркотическая зависимость;
- для женщин: беременность или период лактации.

Для участников контрольной группы критериями включения были:

- возраст от 18 до 45 лет;

- отсутствие неврологических и психических заболеваний в анамнезе;
- зрение нормальное или скорректированное до нормального линзами или очками.

Критериями невключения были:

- офтальмологические заболевания, не коррегируемые очками или линзами и приводящие к снижению зрительных функций;
- психопатологические расстройства на момент включения в исследование;
- органическое поражение ЦНС;
- наличие тяжелых соматических заболеваний, требующих применения постоянной дополнительной фармакологической терапии;
- диабет;
- алкогольная или наркотическая зависимость;
- для женщин: беременность или период лактации.

Обследование больных проводилось в клинике НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. Пациентов включали в исследование в подостром состоянии через 1–2 нед. после поступления на лечение в стационар. Все пациенты на момент исследования получали антипсихотическую терапию в виде типичных нейролептиков (4 пациента), атипичных (14 пациентов), либо их комбинации (12 пациентов). Среди типичных нейролептиков были такие препараты, как галоперидол, клозапин, тиоридазин, хлорпромазин, хлорпроксен, зуклопентиксол; атипичных — карипразин, луразидон, рисперидон, палиперидон, арипипразол, оланзапин, кветиапин.

Среднее значение дозировки антипсихотических препаратов составило 664 мг в хлорпромазиновом эквиваленте. Допускался прием тригексифенидила для коррекции экстрапирамидной симптоматики до 8 мг/сут.

Сбор данных обследования лиц из группы контроля проводили на базе Института когнитивных исследований Санкт-Петербургского государственного университета. Участников исследования просили воздержаться от приема алкоголя за день до проведения, а в день исследования — не употреблять кофеинсодержащие продукты и не курить.

Регистрация контрастной чувствительности

Контрастную чувствительность регистрировали с использованием компьютерной визоконтрастметрии [14] методом адаптивной лестничной процедуры [42, 43]. Компьютерная программа была разработана С.В. Прониным в лаборатории физиологии зрения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Процедура исследования и методология регистрации порога контрастной чувствительности подробно описаны в статье I.I. Shoshina и соавт. [10]. Обследуемым предъявляли элементы Габора — решетки с распределением яркости, подчиняющимся синусоидальному закону, со снижением амплитуды синусоиды от центра к краям стимула по закону Гаусса [44] и градиентом пространственных частот 0,4, 1,0, 3,0 и 10,0 цикл/град (рис. 1). При анализе показателей, полученных к низким

пространственным частотам, к которым более чувствительны нейроны магноцеллюлярной системы, относили 0,4 цикл/град. Чувствительность к средним пространственным частотам, восприятие которых опосредовано взаимодействием магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем, определялась в значениях 1,0 и 3,0 цикл/град; а к высоким пространственным частотам, к восприятию которых более специфична парвоцеллюлярная система, — 10,0 цикл/град. Стимулы предъявляли на мониторе Toshiba Satellite A200-1M8, Intel® Core™2 Duo — T7100 1800 МГц/1024 Мб (дисплей «15.4» TFT WXGA, Toshiba TruBrite, 1024 × 600 пикселей, 60 Гц), на фоне маски в виде аддитивного белого шума [10]. Расстояние от монитора до глаз испытуемого составляло 1,5 м.

Регистрацию контрастной чувствительности осуществляли при бинокулярном наблюдении, в затемненном помещении, неподвижность положения головы

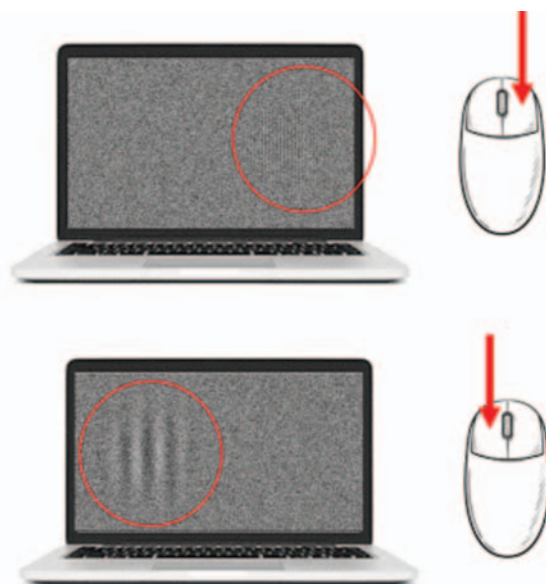


Рис. 1. Демонстрация процедуры регистрации контрастной чувствительности зрительной системы

Примечания: вверху представлен стимул высокой пространственной частоты, он находится справа от центра экрана, соответственно, участнику необходимо было нажать на правую кнопку мыши. Внизу представлен стимул средней пространственной частоты, он находится слева от центра экрана, следовательно участнику исследования необходимо было нажать на левую кнопку мыши

Fig. 1 Demonstration of the procedure for registering visual contrast sensitivity.

Notes: a high spatial frequency stimulus is presented at the top, as it is located to the right of the center of the screen, the participant had to click on the right mouse button. The stimulus of the medium spatial frequency is presented below, it is located to the left of the center of the screen, therefore, the study participant had to click on the left mouse button

участника исследования обеспечивали с помощью стандартной лобно-подбородной подставки.

Регистрация микротремора глаз (ocular microtremor, OMT). Показатели OMT фиксировали с использованием оригинальной системы скоростной видеорегистрации, состоящей из лобно-подбородной подставки, осветителя, согласующей оптики (набор линз), видеорегистратора и персонального компьютера с программным обеспечением [45]. Объектом фиксации были микрососуды склеры глаза испытуемого. Продолжительность видеозаписи составляла 1,5–3,0 с, информация записывалась в XY координатах матрицы видеокамеры регистратора с дискретностью, равной пикселю матрицы монитора компьютера. Запись видеофайлов, персонализацию данных, расчет статистических параметров микротремора глаз осуществляли с помощью программного обеспечения на основе языка Python.3 и публично доступных библиотек обработки изображений и OpenCV анализа данных ссiru [45].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26. Выполняли анализ с помощью многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) и U-критерия Манна–Уитни, когда распределение не соответствовало нормальному.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения контрастной чувствительности в группе пациентов при предъявлении элементов Габора, содержащих низкую пространственную частоту 0.4 цикл/град, составили $11,4 \pm 4,4$, средних частот 1.0 цикл/град — $15,7 \pm 7,2$ и 3 цикл/град — $13,3 \pm 5,7$,

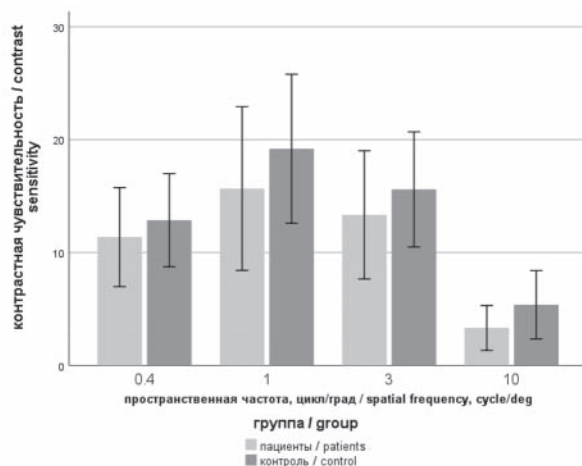


Рис. 2. Контрастная чувствительность в различных диапазонах пространственных частот при шизофрении и в группе здорового контроля

Примечание: представлены средние значения со стандартным отклонением

Fig. 2 Contrast sensitivity in different spatial frequency ranges in schizophrenia and in the healthy control group
Note: Average values with standard deviation are presented

высокую пространственную частоту 10 цикл/град — $3,3 \pm 2,0$. В группе здорового контроля показатели соответственно составили $12,4 \pm 4,1$, $19,2 \pm 6,6$, $15,6 \pm 5,1$ и $5,4 \pm 3,02$ (рис. 2).

Результаты статистического анализа свидетельствуют о низких значениях контрастной чувствительности у пациентов при восприятии стимулов с пространственной частотой 1 цикл/град ($Z = -1,974$, $p = 0,048$; $F = 3,877$, $p = 0,054$) и 10 цикл/град ($Z = -2,780$, $p = 0,05$; $F = 9,588$, $p = 0,0033$) по сравнению с участниками группы контроля. Использование статистического анализа MANOVA показало также значимые различия между группами в этих же диапазонах частот.

Таким образом, статистически значимые различия контрастной чувствительности двух групп испытуемых установлены в диапазоне средних и высоких пространственных частот. Полученные данные рассматриваются нами как свидетельства рассогласования магно- и парвоклеточной нейронных систем при шизофрении. К восприятию высокочастотных стимулов специфичны парвоцеллюлярные каналы зрительной системы, а восприятие средних частот обеспечивается согласованным взаимодействием парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных каналов [9]. Снижение контрастной чувствительности у пациентов, по сравнению с группой контроля, могут быть связано с хроническим течением заболевания [9, 46–49]. В группе пациентов не наблюдали более высоких значений контрастной чувствительности к стимулам, содержащим низкую пространственную частоту. Возможно, это связано с отсутствием в исследованной выборке пациентов с первым эпизодом, не получавших медикаментозного лечения [50, 51], для которых, по данным некоторых авторов, характерна гиперактивность магноканалов, обеспечивающих восприятие низких пространственных частот [50, 52]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об особом характере взаимодействия магно- и парвосистем при хронизации заболевания. Наблюдается доминирование магносистемы из-за снижения чувствительности парвоклеточной системы.

В исследовании с регистрацией микротремора глаз приняли участие 13 пациентов из 30, прошедших исследование контрастной чувствительности. Поэтому для статистической обработки данных из 30 участников контрольной группы были случайным образом выбраны 13 человек.

Средняя частота микротремора глаз в группе пациентов составила $89,8 \pm 6,1$ Гц, средняя амплитуда — $0,67 \pm 0,4$ угл/мин, в группе контроля — $91,75 \pm 4,1$ Гц и $0,26 \pm 0,09$ угл/мин соответственно. Результаты статистического анализа свидетельствуют о значимом снижении частоты ($Z = -2,403$, $p = 0,016$; $F = 9,191$, $p = 0,008$) и повышении амплитуды OMT ($Z = -10,494$, $p < 0,0001$; $F = 129,382$, $p < 0,0005$) при шизофрении по сравнению с группой здорового контроля.

Для более детального анализа спектр частоты OMT был разделен на условные диапазоны: 0–40 Гц, 40–50 Гц, 50–60 Гц, 60–70 Гц, 70–100 Гц и 100–110 Гц.

Рассчитывали частоту попадания в каждый из заданных диапазонов частоты микротремора глаз. В группе пациентов частота попадания в интервал 0–40 Гц составила $0,007 \pm 0,015$, 40–50 Гц — $0,29 \pm 0,03$, 50–60 Гц — $0,06 \pm 0,03$, 60–70 Гц — $0,14 \pm 0,05$, 70–100 Гц — $0,42 \pm 0,07$, 100–110 Гц — $0,35 \pm 0,07$ (рис. 3).

В группе контроля частота попадания в интервал частоты ОМТ от 0 до 40 Гц составила $0,005 \pm 0,0008$,

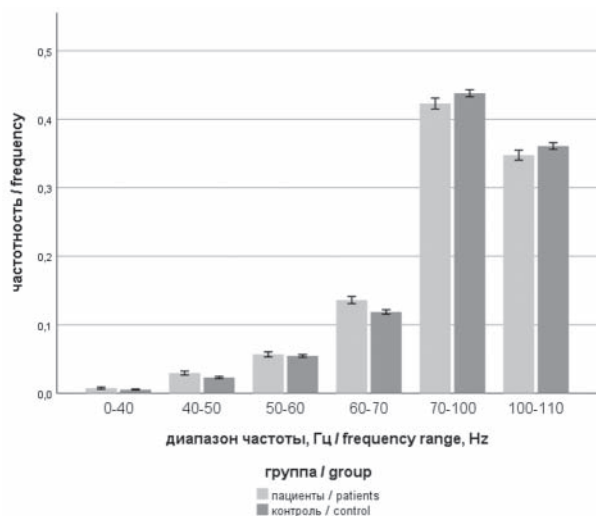


Рис. 3. Спектр частоты микротремора глаз при шизофрении и в группе контроля

Примечание: представлены средние значения со стандартной ошибкой

Fig. 3 The spectrum of the frequency of eye microtremor in schizophrenia and in the control group

Note: Average values with standard error are presented

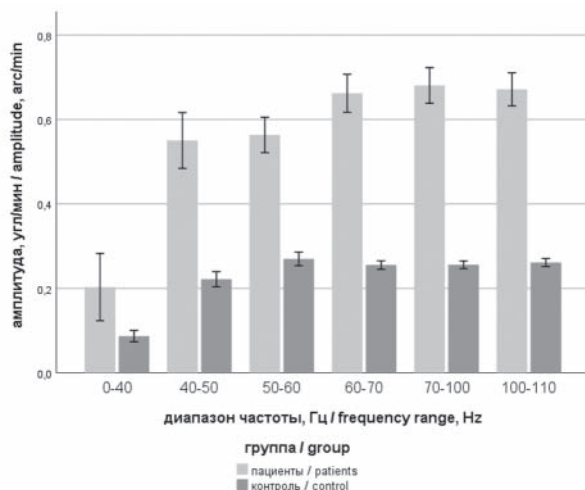


Рис. 4. Амплитуда в условно выделенных диапазонах спектра частоты микротремора глаз при шизофрении и в группе контроля

Примечание: представлены средние значения со стандартной ошибкой

Fig. 4 Amplitude in selected ranges of the frequency spectrum of the eye microtremor in schizophrenia and in the control group

Note: Average values with standard error are presented

40–50 Гц — $0,029 \pm 0,027$, 50–60 Гц — $0,05 \pm 0,02$, 60–70 Гц — $0,12 \pm 0,03$, 70–100 Гц — $0,43 \pm 0,05$, 100–110 Гц — $0,4 \pm 0,05$. Детальный анализ частотного спектра микротремора глаз показал, что у пациентов значимо более выражена частота ОМТ в диапазоне 60–70 Гц ($Z = -2,466, p = 0,014$; $F = 8,664, p = 0,004$) по сравнению с контрольной группой.

Средние значения амплитуды ОМТ в группе пациентов составили в диапазоне частоты 0–40 Гц — $0,2 \pm 0,7$ угл/мин, 40–50 Гц — $0,55 \pm 0,6$ угл/мин, 50–60 Гц — $0,6 \pm 0,4$ угл/мин, 60–70 Гц — $0,7 \pm 0,4$ угл/мин, 70–100 Гц — $0,7 \pm 0,4$ угл/мин, 100–110 Гц — $0,7 \pm 0,4$ угл/мин. В группе контроля средние значения амплитуды ОМТ соответственно составили $0,9 \pm 0,14$ угл/мин, $0,2 \pm 0,2$ угл/мин, $0,3 \pm 0,2$ угл/мин, $0,25 \pm 0,1$ угл/мин, $0,25 \pm 0,095$ угл/мин и $0,26 \pm 0,098$ угл/мин (рис. 4).

Результаты статистического анализа свидетельствуют о значимо более высоких значениях амплитуды микротремора глаз при шизофрении, по сравнению с группой здорового контроля, в диапазонах частоты 40–50 Гц ($Z = -4,265, p < 0,0001$; $F = 28,195, p < 0,0005$), 50–60 Гц ($Z = -7,371, p < 0,0001$; $F = 50,691, p < 0,0005$), 60–70 Гц ($Z = -9,995, p < 0,0001$; $F = 96,805, p < 0,0005$), 70–100 Гц ($Z = -10,342, p < 0,0001$; $F = 120,53, p < 0,0005$) и 100–110 Гц ($Z = -10,219, p < 0,0001$; $F = 127,913, p < 0,0005$).

Таким образом, у пациентов средняя частота ОМТ была ниже, чем у группы здорового контроля. При этом в спектре частоты ОМТ у пациентов превалировал диапазон 60–70 Гц. Также у пациентов были зарегистрированы более высокие значения амплитуды в диапазоне частоты микротремора от 40 до 110 Гц по сравнению с контрольной группой. Наблюдаемые отклонения могут быть связаны с изменением тонуса моторных единиц и активности α -мотонейронов ствола головного мозга, которые регулируют работу ядер глазодвигательного комплекса [36].

Таким образом, отличия параметров микротремора глаз в группе пациентов от условно здорового контроля могут отражать нарушения функционального состояния стволовых структур мозга при шизофрении, в данном случае параноидной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с параноидной шизофренией демонстрировали снижение контрастной чувствительности в области средних и высоких пространственных частот, по сравнению с условно здоровыми участниками исследования. Это может свидетельствовать о рассогласовании взаимодействия магноцеллюлярных и парвоцеллюлярных каналов зрительной системы со сдвигом в сторону доминирования магноцеллюлярной системы, специфичной к низким пространственным частотам, содержащимся в изображении. Пациенты демонстрировали меньшие значения частоты и более высокие значения амплитуды ОМТ, по сравнению с контрольной

группой, а также преобладание в спектре ОМТ частоты 60–70 Гц. Наблюдаемые отклонения показателей позволяют предполагать повышение уровня активности ретикулярной формации ствола головного мозга при шизофрении, в данном случае параноидной. Полученные данные позволяют судить только об отличиях контрастной чувствительности зрения и микротремора глаз от этих характеристик в норме, т.е. в отсутствие психической патологии. Клиническая интерпретация результатов в настоящее время может быть только предварительной.

ВЫВОДЫ

Параметры контрастной чувствительности и микротремора глаз могут рассматриваться как инструмент для выявления маркеров патологического процесса при психических заболеваниях, таких как шизофрения. В связи с этим представляют интерес дальнейшие исследования по регистрации этих параметров на разных стадиях заболевания, в условиях различной антипсихотической терапии, длительности заболевания и выраженности симптоматики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Mueser KT, Jeste DV (ed.). Clinical handbook of schizophrenia. Guilford Press. 2011;650.
- Мосолов СН, Цукарзи ЭЭ, Алфимов ПВ. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(1):27–36. Mosolov SN, Cukarzi JeJe, Alfimov PV. Algoritmy biologicheskoy terapii shizofrenii. *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv*. 2014;(1):27–36. (In Russ.).
- Мосолов СН. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010;110(6):4–11. Mosolov SN. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikacii, nejobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podhodov. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(6):4–11. (In Russ.).
- Шмуклер АБ, Костюк ГП, Латанов АВ, Сидорова МЮ, Анисимов ВН, Захарова НВ, Карякина МВ, Резник АМ, Соколов АВ, Спектор ВА, Сухачевский ИС, Чурикова МА. Сетевой анализ когнитивных, глазодвигательных и речевых показателей при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(6–2):54–60. doi: [10.17116/jnevro202012006254](https://doi.org/10.17116/jnevro202012006254) Shmukler AB, Kosyuk GP, Latanov AV, Sidorova MY, Anisimov VN, Zakharova NV, Karyakina MV, Reznik AM, Sokolov AV, Spektor VA, Sukhachevskii IS, Churikova MA. Network analysis of cognitive, oculomotor and speech parameters in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6–2):54–60. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012006254](https://doi.org/10.17116/jnevro202012006254)
- Иванов МВ, Тумова МА, Муслимова ЛМ, Капустина ТВ. Нарушения обработки информации у больных шизофренией: обзор литературы. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;2(107):41–50. doi: [10.26617/1810-3111-2020-2\(107\)-41-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2(107)-41-50) Ivanov MV, Tumova MA, Muslimova LM, Kapustina TV. Information Processing Disorders in Patients with Schizophrenia: a Literature Review. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;2(107):41–50. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2020-2\(107\)-41-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2(107)-41-50)
- Silverstein MS, Keane PB, Demmin LD, Fradkin IS. Visual impairments in schizophrenia: their significance and unrealized clinical potential. *Psychiatria Danubina*. 2020;32(1):72–73.
- Jurišić D, Čavar I, Sesar A, Sesar I, Vukojević J, Ćurković M. New insights into schizophrenia: a look at the eye and related structures. *Psychiatria Danubina*. 2020;32(1):60–69. doi: [10.24869/psyd.2020.60](https://doi.org/10.24869/psyd.2020.60)
- Butler PD, Silverstein SM, Dakin SC. Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;64(1):40–47. doi: [10.1016/j.biopsych.2008.03.023](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.023)
- Шошина ИИ, Шелепин ЮЕ. Механизмы глобального и локального анализа зрительной информации при шизофрении. СПб.: Изд-во ВВМ, 2016;300. Shoshina II, Shelepin YuE. Mehanizmy global'nogo i lokal'nogo analiza zritel'noj informacii pri shizofrenii. SPb.: Izd-vo VVM, 2016;300. (In Russ.).
- Shoshina II, Mukhitova YV, Tregubenko IA, Pronin SV, Isaeva ER. Contrast sensitivity of the visual system and cognitive functions in schizophrenia and depression. *Human Physiology*. 2021;47:516–527.
- Симонова НА, Гарах ЖВ, Зайцева ЮС, Шмуклер АБ. Нейрофизиологические механизмы нарушения зрительного восприятия при шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(1):81–89. Simonova NA, Garakh ZV, Zaitseva YS, Shmukler AB. Neurophysiological mechanisms of impaired visual perception in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2014;24(1):81–89. (In Russ.).
- Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:249–275. doi: [10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502](https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502) PMID: 19327031; PMCID: PMC4501390.
- Dias EC, Butler PD, Hoptman MJ, Javitt DC. Early sensory contributions to contextual encoding deficits in schizophrenia *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):654–664. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2011.17](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.17) Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383251; PMCID: PMC4346148.

14. Шелепин ЮЕ, Колесникова ЛИ, Левкович ЛН. Визоконтрастометрия. Л.: Наука. 1985;103. Shelepin YuE, Kolesnikova LI, Levkovich LN. Vizokontrastometrija. L.: Nauka. 1985;103. (In Russ.).
15. Шелепин ЮЕ. Введение в нейроиконику. СПб.: Общество с ограниченной ответственностью Издательско-торговая компания Троицкий мост, 2017;352. Shelepin YuE. Vvedenie v nejroikoniku. SPb.: Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Izdatel'sko-torgovaja kompanija Troickij most, 2017;352. (In Russ.).
16. Edwards M, Goodhew SC, Badcock DR. Using perceptual tasks to selectively measure magnocellular and parvocellular performance: Rationale and a user's guide. *Psychon Bull Rev.* 2021;28(4):1029–1050. doi: [10.3758/s13423-020-01874-w](https://doi.org/10.3758/s13423-020-01874-w) Epub 2021 Mar 19. PMID: 33742424; PMCID: PMC8367893.
17. Campbell FW. The human eye as an optical filter. *Proceedings of the IEEE.* 1968;56(6):1009–1014. doi: [10.1109/PROC.1968.6452](https://doi.org/10.1109/PROC.1968.6452)
18. Campbell FW, Robson JG. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J Physiol.* 1968;197(3):551–566. doi: [10.1113/jphysiol.1968.sp008574](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1968.sp008574) PMID: 5666169; PMCID: PMC1351748.
19. Croner LJ, Kaplan E. Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina. *Vision research.* 1995;35(1):7–24. doi: [10.1016/0042-6989\(94\)E0066-T](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)E0066-T)
20. Kaplan E. The M, P, and K pathways of the primate visual system. In: *The Visual Neurosciences* Editors: L. Chalupa and J. Werner 2004;1:481–493. doi: [10.7551/mitpress/7131.003.0036](https://doi.org/10.7551/mitpress/7131.003.0036)
21. Freud E, Behrmann M, Snow JC. What does dorsal cortex contribute to perception? *Open Mind.* 2020;4:40–56. doi: [10.1162/opmi_a_00033](https://doi.org/10.1162/opmi_a_00033)
22. Nassi JJ, Callaway EM. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(5):360–372. doi: [10.1038/nrn2619](https://doi.org/10.1038/nrn2619) Epub 2009 Apr 8. PMID: 19352403; PMCID: PMC2771435.
23. Zemon V, Herrera S, Gordon J, Revheim N, Silipo G, Butler PD. Contrast sensitivity deficits in schizophrenia: A psychophysical investigation. *Eur J Neurosci.* 2021; 53(4):1155–1170. doi: [10.1111/ejn.15026](https://doi.org/10.1111/ejn.15026) Epub 2020 Nov 9. PMID: 33118212.24.
24. Calderone DJ, Hoptman MJ, Martínez A, Nair-Collins S, Mauro CJ, Bar M, Butler PD. Contributions of low and high spatial frequency 95 processing to impaired object recognition circuitry in schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2013;23(8):1849–1858. doi: [10.1093/cercor/bhs169](https://doi.org/10.1093/cercor/bhs169)
25. Laprevote V, Oliva A, Ternois AS, Schwan R, Thomas P, Boucart M. Low spatial frequency bias in schizophrenia is not face specific: when the integration of coarse and fine information fails. *Front Psychol.* 2013;4:248. doi: [10.3389/fpsyg.2013.00248](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00248)
26. Almeida NL, Fernandes TP, Lima EH, Sales HF, Santos NA. Combined influence of illness duration and medication type on visual sensitivity in schizophrenia. *Braz J Psychiatry.* 2019;42:27–32. doi: [10.1590/1516-4446-2018-0331](https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0331)
27. Ляпунов СИ. Пороговый контраст зрительной системы в зависимости от внешних условий для различных тестовых стимулов. *Оптический журнал.* 2014;81(6):63–71. doi: [10.1364/JOT.81.000349](https://doi.org/10.1364/JOT.81.000349) Lyapunov SI. Threshold contrast of the visual system as a function of the external conditions for various test stimuli. *Journal of Optical Technology.* 2014;81(6):63–71. (In Russ.). doi: [10.1364/JOT.81.000349](https://doi.org/10.1364/JOT.81.000349)
28. Ляпунов СИ. Острота зрения и контрастная чувствительность зрительной системы человека. *Оптический журнал.* 2017;84(9):44–48. doi: [10.1364/JOT.84.000613](https://doi.org/10.1364/JOT.84.000613) Lyapunov SI. Visual acuity and contrast sensitivity of the human visual system. *Journal of Optical Technology.* 2017;84(9):44–48. (In Russ.). doi: [10.1364/JOT.84.000613](https://doi.org/10.1364/JOT.84.000613)
29. Ляпунов СИ. Реакция зрительной системы на синусоидальную волну для различных внешних условий. *Оптический журнал.* 2018;85(2):48–54. doi: [10.1364/JOT.85.000100](https://doi.org/10.1364/JOT.85.000100) Lyapunov SI. Response of the visual system to sine waves under various external conditions *Journal of Optical Technology.* 2018;85(2):48–54. (In Russ.). doi: [10.1364/JOT.85.000100](https://doi.org/10.1364/JOT.85.000100)
30. Pritchard RM. Stabilized images on the retina. *Sci Am.* 1961;204:72–78. doi: [10.1038/scientificamerican0661-72](https://doi.org/10.1038/scientificamerican0661-72) PMID: 13738093.
31. Evans CR. Some studies of pattern perception using a stabilized retinal image. *Br J Psychol.* 1965;56:121–133. doi: [10.1111/j.2044-8295.1965.tb00951.x](https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1965.tb00951.x) PMID: 14340110.
32. Heckenmueller EG. Stabilization of the retinal image: A review of method, effects, and theory. *Psychol Bull.* 1965;63(3):157. doi: [10.1037/h0021743](https://doi.org/10.1037/h0021743)
33. Tulunay-Keesey Ü. Fading of stabilized retinal images. *JOSA.* 1982;72(4):440–447. doi: [10.1364/JOSA.72.000440](https://doi.org/10.1364/JOSA.72.000440)
34. Ярбус АЛ. Роль движений глаз в процессе зрения. М.: Наука, 1965:167. Yarbus AL. Role of eye movements in the visual process. М.: Наука, 1965:167. (In Russ.).
35. Барабанщиков ВА, Жегалло АВ. Айтрекинг: Методы регистрации движений глаз в психологических исследованиях и практике. М.: Когито-Центр, 2014;128. Barabanshnikov VA, Zhegallo AV. Ajtreking: Metody registracii dvizhenij glaz v psihologicheskikh issledovaniyah i praktike. М.: Kogito-Centr, 2014;128. (In Russ.).
36. Кубарко АИ, Лихачев СА, Кубарко НП. Зрение (нейрофизиологические и нейроофтальмологические аспекты). Минск: БГМУ. 2009;2:352.

- Kubarko AI, Lihachev SA, Kubarko NP. Zrenie (ne-jrofiziologicheskie i nejrooftal'mologicheskie aspekty). Minsk: BGMU. 2009;2:352. (In Russ.).
37. Bolger C, Bojanic S, Sheahan N, Malone J, Hutchinson M, Coakley D. Ocular microtremor (OMT): a new neurophysiological approach to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(5):639–642. doi: [10.1136/jnnp.68.5.639](https://doi.org/10.1136/jnnp.68.5.639)
 38. Bolger C, Bojanic S, Sheahan NF, Coakley D, Malone JF. Ocular microtremor in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(4):528–531. doi: [10.1136/jnnp.66.4.528](https://doi.org/10.1136/jnnp.66.4.528)
 39. Garcia-Rill E. Disorders of the reticular activating system. *Med Hypotheses*. 1997;49(5):379–387. doi: [10.1016/S0306-9877\(97\)90083-9](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(97)90083-9)
 40. Karson CN, Garcia-Rill E, Biedermann J, Mrak RE, Husain MM, Skinner RD. The brain stem reticular formation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1991;40(1):31–48. doi: [10.1016/0925-4927\(91\)90027-N](https://doi.org/10.1016/0925-4927(91)90027-N)
 41. Михайлова ИИ, Орлова ВА, Березовская ТП, Шавладзе НЗ, Минутко ВЛ. МРТ-признаки аномалий головного мозга у больных приступообразной шизофренией: новые данные с использованием ангиографии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2013;1(13):5. Mihajlova II, Orlova VA, Berezovskaja TP, Shavladze NZ, Minutko VL. MRT-priznaki anomalij golovnogogo mozga u bol'nyh pristupoobraznoj shizofreniej: novye dannye s ispol'zovaniem angiografii. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2013;1(13):5. (In Russ.).
 42. Nadler D.J. Glare and Contrast Sensitivity in Cataracts and Pseudophakia. In: D.W. Miller, D.J. Nadler. *Glare and Contrast Sensitivity for Clinicians* Published in Springer: New York, 1990;53–65.
 43. Yu Q, Zhang P, Qiu J, Fang F. Perceptual learning of contrast detection in the human lateral geniculate nucleus. *Curr Biol*. 2016;26(23):3176–3182. doi: [10.1016/j.cub.2016.09.034](https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.09.034)
 44. Белозёров АЕ. Теоретическая оценка трехполосных стимулов как опотипов для измерения остроты зрения в сравнении с элементами Габора. *Сенсорные системы*. 2013;27(2):108–121. Belozjorov AE. Teoreticheskaja ocenka trehpolosnyh stimulov kak optotipov dlja izmerenija ostroty zrenija v sravnenii s jelementami Gabora. *Sensornye sistemy*. 2013;27(2):108–121. (In Russ.).
 45. Ляпунов СИ, Шошина ИИ, Ляпунов ИС. Треморные колебания глаз как объективный показатель утомления водителей. *Физиология человека*. 2022;48(1):71–77. doi: [10.31857/S013116462201009X](https://doi.org/10.31857/S013116462201009X) Lyapunov SI, Shoshina II, Lyapunov IS. Tremor Eye Movements as an Objective Marker of Driver's Fatigue. *Human Physiology*. 2022;48(1):71–77. (In Russ.). doi: [10.1134/S0362119722010091](https://doi.org/10.1134/S0362119722010091)
 46. Kéri S, Antal A, Szekeres G, Benedek G, Janka Z. Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):190–196. doi: [10.1176/jnp.14.2.190](https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.190)
 47. Шошина ИИ, Шелепин ЮЕ, Вершинина ЕА, Новикова КО. Функциональные особенности магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем при шизофрении. *Психология. Психофизиология*. 2014;7(4):77–88. Shoshina II, Shelepin YuE, Vershinina EA, Novikova KO. Funkcional'nye osobennosti magnocelljuljarnoj i parvocelljuljarnoj sistem pri shizofrenii. *Psihologija. Psihofiziologija*. 2014;7(4):77–88. (In Russ.).
 48. Шошина ИИ, Шелепин ЮЕ, Вершинина ЕА, Новикова КО. Пространственно-частотная характеристика зрительной системы при шизофрении. *Физиология человека*. 2015;41(3):29–40. doi: [10.1134/S0362119715030159](https://doi.org/10.1134/S0362119715030159) Shoshina II, Shelepin YuE, Vershinina EA, Novikova KO. The spatial-frequency characteristics of the visual system in schizophrenia. *Human Physiology*. 2015;41(3):29–40. (In Russ.). doi: [10.1134/S0362119715030159](https://doi.org/10.1134/S0362119715030159)
 49. Муравьева СВ, Пронина МВ, Моисеенко ГА, Пневская АН, Поляков ЮИ, Кропотов ЮД, Шелепин ЮЕ. Исследование зрительных когнитивных нарушений при шизофрении на ранних стадиях заболевания и их коррекция при помощи интерактивных виртуальных сред. *Физиология человека*. 2017;43(6):24–36. Murav'eva SV, Pronina MV, Moiseenko GA, Pnevskaja AN, Poljakov JuI, Kropotov JuD, Shelepin YuE. Analysis of Visual Cognitive Impairments in Schizophrenia at the Early Stages of the Disease and Their Correction by Interactive Virtual Environment. *Human Physiology*. 2017;43(6):24–36. (In Russ.). doi: [10.1134/S0362119717060056](https://doi.org/10.1134/S0362119717060056)
 50. Kiss I, Fábíán Á, Benedek G, Kéri S. When doors of perception open: visual contrast sensitivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. 2010;119(3):586. doi: [10.1037/a0019610](https://doi.org/10.1037/a0019610)
 51. Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Nakayama K, Mathysse S, Holzman PS. Effects of typical, atypical, and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1795–1801. doi: [10.1176/appi.ajp.160.10.1795](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1795)
 52. Kéri S, Benedek G. Visual contrast sensitivity alterations in inferred magnocellular pathways and anomalous perceptual experiences in people at high-risk for psychosis. *Vis Neurosci*. 2007;24(2):183–189. doi: [10.1017/S0952523807070253](https://doi.org/10.1017/S0952523807070253)

Сведения об авторах

Алиса Вадимовна Косикова, аспирант, Институт когнитивных исследований, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7120-8413>

alisa_kosikov@mail.ru

Ирина Ивановна Шошина, доктор биологических наук, профессор, Институт когнитивных исследований, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8113-1680>

shoshinaii@mail.ru

Сергей Иванович Ляпунов, старший научный сотрудник, Институт общей физики им. А.М. Прохорова, РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8819-9138>

dc.cetsil@gmail.com

Иван Сергеевич Ляпунов, младший научный сотрудник, Институт общей физики им. А.М. Прохорова, РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-5535-5322>

dront78@gmail.com

Зумруд Тахсинбековна Гусейнова, младший научный сотрудник, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6737-5486>

zumaguseinova14@mail.ru

Александра Артемовна Радивилко, студент, Институт когнитивных исследований, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-9842-7778>

radivilkosasha@gmail.com

Михаил Владимирович Иванов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения, отделение биологической терапии психически больных, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Information about the authors

Alisa V. Kosikova, Postgraduate Student, Institute of Cognitive Research, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7120-8413>

alisa_kosikov@mail.ru

Irina I. Shoshina, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, the Institute for Cognitive Research, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8113-1680>

shoshinaii@mail.ru

Sergey I. Lyapunov, Senior Researcher, Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8819-9138>

dc.cetsil@gmail.com

Ivan S. Lyapunov, Junior Researcher, Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-5535-5322>

dront78@gmail.com

Zumrud T. Guseinova, Junior Researcher, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6737-5486>

zumaguseinova14@mail.ru

Alexandra A. Radivilko, Student, Institute of Cognitive Research, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-9842-7778>

radivilkosasha@gmail.com

Mikhail V. Ivanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Biological Therapy of Psychic Patients, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 11.10.2023
Received 11.10.2023

Дата рецензирования 10.12.2023
Revised 10.12.2023

Дата принятия 19.12.2023
Accepted for publication 19.12.2023

© Терещенко С.Ю., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008.64; 616.89-008.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-68-77>

МикроРНК как потенциальные биомаркеры психических расстройств: диагностическое и прогностическое значение

Сергей Юрьевич Терещенко

ФИЦ «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», НИИ медицинских проблем Севера, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Красноярск, Россия

Автор для корреспонденции: Сергей Юрьевич Терещенко, legise@mail.ru

Резюме

Обоснование: микроРНК — малые некодирующие молекулы РНК, играющие важнейшую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Исследования указывают на участие микроРНК в патогенезе различных психических расстройств, что позволяет рассматривать их в качестве возможных диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней. **Цель обзора литературы** — провести анализ современных исследований, посвященных участию микроРНК в формировании психических расстройств, с акцентом на их потенциал в качестве диагностических и прогностических биомаркеров. **Материалы и методы:** для поиска релевантных публикаций был проведен поиск в базах eLibrary и PubMed с использованием следующих ключевых слов и терминов: «микроРНК», «психические расстройства», «психологический статус», «биомаркеры», «диагностика», «прогнозирование». **Заключение:** многочисленные исследования свидетельствуют о том, что микроРНК участвуют в регуляции важнейших молекулярных путей, связанных с психическими расстройствами, включая нейротрансмиссию, нейроразвитие и синаптическую пластичность. Дизрегуляция определенных микроРНК наблюдается при различных психических заболеваниях, таких как большое депрессивное расстройство, шизофрения, биполярное расстройство, тревожные расстройства, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания/гиперактивности и аддитивные расстройства. Показано, что микроРНК обладают высоким потенциалом для использования в качестве диагностических биомаркеров, что открывает возможности раннего выявления и персонализированных стратегий лечения. Однако остается ряд проблем, включая различия в уровне и профиле экспрессии микроРНК, обусловленных гетерогенностью психических расстройств, необходимость стандартизации протоколов анализа микроРНК и их дальнейшей валидации в ходе масштабных исследований на различных группах пациентов. Таким образом, изучение микроРНК при психических расстройствах представляет собой перспективное направление для углубления понимания молекулярных основ этих заболеваний.

Ключевые слова: эпигенетическая регуляция, микроРНК, психические расстройства, психологический статус, биомаркеры, диагностика, прогнозирование

Для цитирования: Терещенко С.Ю. МикроРНК как потенциальные биомаркеры психических расстройств: диагностическое и прогностическое значение. *Психиатрия*. 2024;22(1):68–77. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-68-77>

REVIEW

UDC 616.89-008.64; 616.89-008.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-68-77>

MicroRNAs as Potential Biomarkers of Mental Disorders: Diagnostic and Prognostic Implications

Sergey Yu. Tereshchenko

Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Sergey Yurievich Tereshchenko, legise@mail.ru

Summary

Background: microRNAs are small non-coding RNAs that play a crucial role in post-transcriptional regulation of gene expression. Recent studies indicate the involvement of microRNAs in the pathogenesis of various psychiatric disorders, which allows to consider them as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. **The aim of this literature review** is to analyse current research on the involvement of microRNAs in the formation of psychiatric disorders, focusing on their potential as diagnostic and prognostic biomarkers. **Materials and methods:** to find relevant publications, we searched eLibrary and PubMed databases using the following keywords and terms: microRNAs, mental disorders, psychological status, biomarkers, diagnosis, prognosis. **Conclusion:** numerous studies suggest that microRNAs are involved in the regulation of critical molecular pathways associated with psychiatric disorders, including neurotransmission, neurodevelopment, and synaptic plasticity. Dysregulation of certain

microRNAs has been observed in various psychiatric disorders such as major depressive disorder, schizophrenia, bipolar disorder, anxiety disorders, autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and addictive disorders. It is highlighted that the investigated microRNAs have a high potential to be used as diagnostic biomarkers, opening up possibilities for early detection and personalised treatment strategies. The identification of specific microRNAs associated with different psychiatric disorders offers new opportunities to develop innovative diagnostic approaches and targeted therapeutic interventions. However, a number of challenges remain, including differences in microRNA expression levels and profiles due to the heterogeneity of psychiatric disorders, the need for standardisation of microRNA analysis protocols and their further validation in large-scale studies on different patient populations. Collaborative efforts between basic genetics researchers and clinicians are needed to harness the full potential of microRNA analysis for the diagnosis and treatment of psychiatric disorders.

Источник финансирования: государственное задание Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

Keywords: epigenetic regulation, microRNA, mental disorders, psychological status, biomarkers, diagnosis, prognosis.

For citation: Tereshchenko S.Yu. MicroRNAs as potential biomarkers of mental disorders: diagnostic and prognostic implications. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):68–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-68-77>

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК (microRNA, miRNA) — это небольшие (18–25 нуклеотидов) некодирующие белок молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов и патогенезе многих заболеваний [1–10]. Было установлено, что микроРНК участвуют в различных биологических процессах в центральной нервной системе, включая рост и развитие нейронов, синаптическую пластичность и передачу нервных импульсов с помощью нейромедиаторов, которые имеют непосредственное отношение к психическим функциям животных и человека [11, 12]. В последние годы микроРНК активно исследуются как потенциальные биомаркеры психологического статуса [13–20] и психических расстройств [21–24].

Впервые микроРНК были открыты в 1993 г. в лаборатории Victor R. Ambros при изучении гена *Lin-14* почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans* [25]. Тогда же в исследовании под руководством G.B. Ruvkun был идентифицирован первый ген-мишень микроРНК, и в дальнейшем большое количество микроРНК было распознано у млекопитающих [26, 27]. Открытие первой микроРНК человека (miR-15a) произошло только в 2001 г., однако идентификация идет очень высокими темпами и к настоящему времени известно более 2500 микроРНК генома человека [3].

Молекулы микроРНК синтезируются в ядре клетки в форме мРНК-предшественника (pre-mRNA), который содержит характерные структуры, включая петлю и стержень. Pre-mRNA обрабатывается ферментами комплекса DROSHA-DGCR8, превращая его в молекулу длиной около 22 нуклеотидов, так называемую предшественницу микроРНК (pre-miRNA). Pre-miRNA экспортируется из ядра в цитоплазму, где она дополнительно обрабатывается ферментом Dicer, оставляя две взаимосвязанные одноцепочечные РНК-молекулы, т.е. зрелые микроРНК (mature miRNA). Зрелая микроРНК входит в комплекс, известный как РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RNA-induced silencing complex, RISC). В составе RISC-комплекса микроРНК связывается с белками, которые обеспечивают ее стабильность и взаимодействие с целевыми матричными РНК (мРНК).

Зрелая микроРНК в комплексе RISC направляется к целевой мРНК, частично или полностью соответствует ее последовательности, образуя комплементарные пары с мРНК, что чаще всего приводит к подавлению экспрессии соответствующего гена. В большинстве случаев микроРНК связывается с 3' нетранслируемым участком мРНК (3' UTR). Взаимодействие микроРНК и целевых мРНК может приводить к нескольким последствиям. В некоторых случаях микроРНК может привести к деградации мРНК, участвуя в процессе РНК-интерференции. В других случаях микроРНК может подавлять трансляцию мРНК или снижать ее эффективность путем блокирования присоединения рибосомы к мРНК. Один вид микроРНК может влиять на экспрессию множества генов, что оказывает воздействие на различные биологические процессы, включая развитие и дифференциацию клеток, апоптоз, метаболизм и многое другое.

Для количественного анализа микроРНК можно использовать те же методы, что традиционно применяют для анализа мРНК: технологию микрочипов, секвенирование, включая полногеномное секвенирование РНК, и метод обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР). Существуют и альтернативные методы количественной оценки микроРНК на основе реакции амплификации, но пока они не нашли широкого применения. В настоящее время наиболее часто используемым методом является ОТ-ПЦР благодаря его надежности и относительно низкой стоимости [29].

В последние годы чрезвычайно активно изучалась роль микроРНК в оценке психических функций человека. Основные усилия были сконцентрированы в области изучения когнитивного функционирования [30–33], а также исследования механизмов обучения и памяти [34], эмоциональных расстройств [20, 35, 36] и психологического стресса [13–15, 37].

Цель данного обзора литературы заключается в анализе современных исследований, посвященных участию микроРНК в формировании психических расстройств, с акцентом на их потенциал в качестве диагностических и прогностических биомаркеров. Для поиска релевантных публикаций был проведен поиск в базах eLibrary и PubMed с использованием следующих

ключевых слов и терминов: «микроРНК», «психические расстройства», «психологический статус», «биомаркеры», «диагностика», «прогнозирование».

Хотя точные пути участия микроРНК в патогенезе психических расстройств изучены недостаточно, на основании результатов исследований было предложено несколько гипотез. В общем случае предполагается, что нарушенная продукция определенных микроРНК может привести к аномальной экспрессии генов с последующим нарушением нейрохимических процессов, которые имеют решающее значение для поддержания психического здоровья [38].

В настоящее время рассматриваются несколько гипотез участия микроРНК в регуляции психических функций.

- Роль микроРНК в регуляции нейропластичности. Нейропластичность определяется как способность нервной ткани реорганизовывать свою структуру и функции в ответ на приобретаемый опыт и меняющиеся факторы окружающей среды. МикроРНК играют важнейшую роль в регуляции нейропластичности, влияя на экспрессию генов, участвующих в установлении синаптических связей между нейронами и выживании нейронов. Дизрегуляция микроРНК-опосредованного контроля генов, связанных с нейропластичностью, может способствовать нарушению синаптических связей, что наблюдается при многих психических и неврологических расстройствах [39–42].

- Роль микроРНК в нейротрансмиттерном сигналинге. Эффективная трансляция сигналов нейромедиаторов является ключевым фактором для функционирования головного мозга в оптимальном режиме и сохранения эмоционального равновесия. Было показано, что микроРНК регулируют экспрессию генов, кодирующих рецепторы нейротрансмиттеров, а также транспортеры и ферменты, участвующие в синтезе и деградации нейротрансмиттеров. Изменение экспрессии микроРНК может нарушить тонкий баланс нейротрансмиттерных систем, что приводит к дизрегуляции нейротрансмиссии и способствует развитию неврологических и психических расстройств [43, 44].

- Роль микроРНК в индукции и поддержании нейровоспалительных процессов. Все больше данных свидетельствует о том, что воспаление и иммунная дизрегуляция вовлечены в патогенез психических расстройств. МикроРНК могут модулировать иммунный ответ и воспаление, регулируя экспрессию генов, участвующих в функции иммунных клеток и продукции цитокинов. Контроль генов, связанных с иммунным ответом, может способствовать хроническому воспалению, играющему важную роль при некоторых психических расстройствах [45, 46].

- Роль микроРНК в эпигенетической регуляции. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, играют важнейшую роль в регуляции генов и могут оказывать длительное воздействие на клеточные функции [47]. МикроРНК могут изменять эпигенетический ландшафт, оказывая

влияние на ферменты, участвующие в метилировании ДНК и модификации гистонов. Нарушение продукции микроРНК может нарушать нормальную эпигенетическую регуляцию, что, в свою очередь, приводит к изменению экспрессии генов, связанных с психическими расстройствами [48].

Следует подчеркнуть, что изучение роли микроРНК в контексте психических расстройств продолжает активно развиваться, и описанные выше механизмы являются обобщенными гипотезами. Конкретные вовлеченные микроРНК, их гены-мишени и последующие эффекты могут различаться при разных расстройствах и даже в рамках подтипов одного и того же расстройства. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для раскрытия сложных молекулярных механизмов, лежащих в основе участия микроРНК в патогенезе психических расстройств.

Потенциальные преимущества использования микроРНК в качестве биомаркеров психических расстройств следующие.

1. Ранняя диагностика: микроРНК могут быть обнаружены в различных жидкостях организма, таких как периферическая кровь и слюна, что делает их легкодоступными и неинвазивными биомаркерами психических расстройств [20, 22, 49–51]. Своевременная диагностика психических заболеваний способствует более раннему началу лечения и улучшению исходов терапии.

2. Прогностическая ценность: было показано, что микроРНК имеют прогностическую ценность в предсказании течения психических расстройств [20, 52].

3. Ответ на лечение: микроРНК могут служить биомаркерами реакции на лечение при психических расстройствах [12, 20]. Отслеживая изменения в уровнях экспрессии микроРНК, клиницисты могут оценить эффективность лечения и скорректировать его соответствующим образом.

4. Персонализированная медицина: микроРНК имеют потенциал для использования в персонализированной медицине при психических расстройствах [23, 52]. Определяя специфические профили микроРНК у пациентов, клиницисты могут адаптировать планы лечения к конкретным пациентам.

5. Экономическая эффективность: микроРНК очень стабильны при хранении, легко обнаруживаются в доступных жидкостях организма (периферическая кровь, слюна) и могут быть проанализированы с помощью высокопроизводительных методов, что делает их экономически эффективной альтернативой традиционным методам диагностики [23].

Таким образом, можно утверждать, что микроРНК способны произвести революцию в диагностике и лечении психических расстройств, представляя неинвазивные, легкодоступные и экономически эффективные биомаркеры. Однако для валидации этих микроРНК и установления их клинической полезности необходимы дальнейшие исследования. При этом крайне важно учитывать ряд обстоятельств, препятствующих

активному внедрению детекции микроРНК в клиническую практику.

1. Психические расстройства весьма гетерогенны, и пациенты с одним и тем же диагнозом могут иметь различные симптомы и реакцию на лечение. Такая гетерогенность затрудняет выявление биомаркеров микроРНК, специфичных для конкретного расстройства [22].

2. Отсутствие стандартизированных протоколов для определения и анализа микроРНК может приводить к вариабельности результатов в разных исследованиях [22, 38]. Такая вариабельность затрудняет сравнение результатов различных исследований и установление клинической полезности микроРНК в качестве биомаркеров заболеваний.

3. Многие исследования биомаркеров микроРНК при психических расстройствах имеют небольшой объем выборки, что может ограничивать статистическую мощность и обобщаемость результатов. Для валидации биомаркеров микроРНК и установления их клинической полезности необходимы более крупные исследования.

4. Функциональная роль многих микроРНК еще не изучена в полной мере, и их влияние на процессы возникновения психических заболеваний продолжает оставаться предметом научного анализа. Такое ограниченное понимание затрудняет выявление биомаркеров микроРНК, специфичных для конкретного расстройства.

5. Отсутствие данных репликативных исследований: многие исследования биомаркеров микроРНК для психических расстройств не были воспроизведены, что может привести к ложноположительным результатам. Для валидации биомаркеров микроРНК и установления их клинической полезности необходимы повторные исследования [22, 38].

Таким образом, разработка технологий использования микроРНК в качестве биомаркеров для диагностики лечения психических расстройств — сложный процесс, требующий тщательного учета всех возникающих вызовов. Решение вышеуказанных проблем будет иметь значение для установления клинической полезности микроРНК в качестве биомаркеров при психических расстройствах в самом ближайшем будущем.

Нельзя не упомянуть и о потенциальных терапевтических возможностях использования микроРНК при психических заболеваниях. Такие попытки предпринимаются, в частности, в отношении депрессивного расстройства [53], биполярного расстройства [54], расстройств аутистического спектра [55], резистентной к терапии эпилепсии [56].

Ниже приведены некоторые примеры недавних многообещающих исследований в области изучения микроРНК в качестве биомаркеров психических расстройств.

Когнитивные функции и память. Имеющиеся научные данные свидетельствуют о возможности использования miR-92a-3p и miR-532-5p не только в качестве

биомаркеров когнитивных функций, но и в контексте изучения молекулярных механизмов заболеваний, сопровождающихся когнитивным снижением [57]. Три микроРНК оказались общими для когнитивного расстройства и деменции (miR-4539, miR-372-3p и miR-566), а мультимаркерный анализ выявил еще одну общую микроРНК (miR-7106-5p) [58]. Анализ этих четырех общих микроРНК позволил обнаружить несколько предполагаемых генов-мишеней, экспрессирующихся в головном мозге, и выделить сигнальный путь соответствующей митоген-активированной протеинкиназы. В недавнем обзоре I. F. Wang и соавт. обобщены результаты исследований, в которых представлены прямые доказательства регуляции микроРНК в процессах обучения и памяти [59]. Авторами рассмотрены известные дисфункции ряда микроРНК в регуляции процессов обучения и запоминания при болезни Альцгеймера и подчеркивается возможность их использования в качестве биомаркеров для диагностики и терапии когнитивных расстройств [59].

Посттравматическое стрессовое расстройство и психологический стресс. В обзоре S. Snijders и соавт. представлены результаты имеющихся исследований микроРНК при посттравматическом стрессовом расстройстве, обсуждаются текущие проблемы и перспективы развития этого направления [60]. В работе C. Wiegand и соавт. рассматриваются изменения уровня экспрессии микроРНК, связанных со стрессом, в головном мозге и периферической крови человека и животных, подчеркивается их потенциал в качестве биомаркеров стресса [61]. Также рассматривается роль микроРНК в повышении риска развития депрессии и склонности к суицидальному поведению, вызванных стрессовыми ситуациями в раннем возрасте [37].

Шизофрения. Большое количество исследований демонстрирует изменения в уровнях различных микроРНК у пациентов со шизофренией [22, 62, 63]. В частности, в исследовании M. E. Hauberg и соавт. представлены доказательства роли miR-9-5p в этиологии шизофрении, в том числе за счет регуляции плотности дофаминовых D2-рецепторов [63]. В недавнем исследовании H. Cao и соавт. было показано, что miR-208b-3p, miR-208a-3p и miR-494-5p могут играть важную роль в механизмах формирования шизофрении [64]. Проведенный R. Rey и соавт. анализ показал, что нарушение механизмов транскрипции, контролирующей синтез микроРНК, может участвовать в патогенезе шизофрении [65]. Хотя точная роль микроРНК при шизофрении остается неясной, ряд исследований позволяет предположить, что микроРНК могут играть важную роль в регуляции генов риска развития шизофрении и патофизиологии заболевания.

Биполярное расстройство. В ряде обзорных статей подробно изложена роль микроРНК в механизмах развития биполярного аффективного расстройства [22, 62, 63, 66]. Результаты недавнего исследования показали, что препараты, применяемые для лечения биполярного расстройства, действуют через микроРНК, регулируя

экспрессию генов, участвующих в росте нейронов, что позволяет предположить, что микроРНК могут играть определенную роль в терапевтическом эффекте этих препаратов [67]. Другое исследование выявило, что микроРНК 499А может быть вовлечена в развитие биполярного расстройства, возможно, путем воздействия на нейронную пластичность и функционирование нейронов [68]. В ряде работ сообщалось, что микроРНК являются потенциальными предикторами клинического ответа на прием лития при биполярном расстройстве [54].

Депрессия и тревожные расстройства. В недавних обзорах С.Р. Murphy и N. Singewald, а также J.M. Rosa и др. обобщены последние данные о потенциальной роли микроРНК в патогенезе депрессии и тревоги, а также о возможностях их использования в качестве оптимизации терапевтических стратегий [19, 69]. В частности установлено, что микроРНК опосредуют лечение анксиолитическими препаратами; авторы предлагают использовать микроРНК в качестве новых фармакологических мишеней и биомаркеров для лечения и диагностики депрессии и тревоги [19].

Расстройства аутистического спектра (РАС). В обзоре J. Li и соавт. от 2022 г. утверждается, что микроРНК играют центральную роль в возникновении и прогрессировании РАС, подавляя трансляцию ключевых мРНК, участвующих в развитии и функционировании нейронов [70]. Авторами обсуждаются регуляторные механизмы влияния микроРНК на фенотипы РАС на различных моделях *in vivo* и *in vitro*, в частности на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, полученных от пациентов с РАС. Обсужден также потенциал терапевтических стратегий с использованием микроРНК для лечения РАС, которые в настоящее время оцениваются в доклинических исследованиях.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Некоторые исследования подтвердили участие микроРНК в патогенезе СДВГ, однако число исследований, посвященных этой теме ограничено [71, 72]. Например, было установлено, что дисрегуляция микроРНК влияет на экспрессию генов, связанных с СДВГ, таких как *BDNF*, *DAT1*, *HTR2C*, *HTR1B* и *SNAP-25* [71]. Некоторые исследования с дизайном «случай–контроль» показали различия в экспрессии микроРНК между пациентами, страдающими СДВГ, и здоровыми индивидами [73, 74].

Аддитивные расстройства. Участие генетических и эпигенетических факторов в патогенезе химических и нехимических аддикций было обсуждено в ряде обзоров и подтверждено крупномасштабными оригинальными исследованиями [75–79]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некодирующие РНК, в частности микроРНК, могут изменять свою экспрессию под воздействием веществ, вызывающих злоупотребление, что влияет на экспрессию генов и может вносить свой вклад в поведенческие фенотипы химической зависимости [80]. Кроме того, микроРНК выступают в качестве ключевых регуляторов, контролируемых на посттранскрипционном уровне экспрессию

сотен генов, вовлеченных в химическую зависимость, тем самым непосредственно участвуя в модуляции нейротрансмиссии и нейроадаптации [81]. Хотя исследования, посвященные изучению роли микроРНК в развитии нехимических зависимостей, ограничены, вполне вероятно, что микроРНК играют определенную роль в патофизиологии этих расстройств, учитывая их участие в формировании зависимости в более широком смысле [80]. Для полного понимания участия конкретных микроРНК и механизмов их действия при аддитивных расстройствах необходимы дальнейшие исследования.

Нейродегенеративные заболевания. Измененная экспрессия специфических микроРНК была обнаружена у пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона [82]. Например, ряд клинических данных свидетельствует о том, что дисрегуляция miR-485 может быть вовлечена в патогенез нейродегенеративных заболеваний [83]. S. Li и соавт. отмечают, что несмотря на то, что в ряде исследований микроРНК были представлены в качестве биомаркеров нейродегенеративных заболеваний, детальная функция, а также потенциальный механизм регуляции микроРНК, участвующих в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, до сих пор остаются неясными [84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре литературы проанализирована важная роль микроРНК в патогенезе и диагностике психических расстройств. Интерес к исследованию микроРНК и их влияния на молекулярные механизмы психических заболеваний с каждым годом растет. Некоторые микроРНК уже зарекомендовали себя как потенциальные биомаркеры, позволяющие проводить более раннюю диагностику заболеваний, прогнозировать их течение и отслеживать эффективность терапии. Несмотря на важные достижения в этой области, остаются определенные трудности и задачи, требующие дополнительных исследований и усилий.

Первым вызовом является гетерогенность психических расстройств, что приводит к необходимости обнаружения специфических микроРНК, характерных для каждого отдельного заболевания и его клинических фенотипов. Стандартизация протоколов для определения и анализа микроРНК также играет ключевую роль в обеспечении согласованности результатов и сравнимости между различными исследованиями. Большие масштабные исследования с участием больших объемов выборок также необходимы для дальнейшей валидации микроРНК в качестве биомаркеров.

Другим важным направлением представляется расширение понимания функций конкретных микроРНК и их влияния на генетические сети, связанные с психическими расстройствами. Исследования на этом уровне могут помочь выявить новые пути терапии

и разработать персонализированные подходы к лечению. Кроме того, необходимо учитывать взаимодействие микроРНК с другими биомолекулами, что может предоставить более глубокое понимание их роли в патогенезе психических расстройств.

Несмотря на эти сложности, исследования микроРНК представляют важное направление в психиатрии и нейронауке с потенциалом изменить диагностику и лечение психических расстройств. Внедрение детекции микроРНК в клиническую практику способно обеспечить более раннюю диагностику психических заболеваний, персонализированный подход к лечению и улучшению возможностей прогнозирования.

В целом, применение микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней представляет собой многообещающий и инновационный подход, который требует кооперации между специалистами в области фундаментальной генетики и клиницистами. Это направление исследований стало областью активного интереса исследовательских групп разных стран и потенциального научного прорыва, что способствует развитию новых стратегий диагностики и лечения психических расстройств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Аушев ВН. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. *Клин онкогематол.* 2015;8(1):1–12. https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/1-Stranitsy-iz-Onko_1_2015.pdf
2. Тигунцев ВВ, Иванова СА, Серебров ВЮ, Бухарева МБ. Малые некодирующие РНК как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016;15(2):112–126. doi: 10.20538/1682-0363-2016-2-112-126
3. Tíguntsev VV, Ivanova SA, Serebrov VYu, Buhareva MB. Small noncoding RNA as perspective biomarkers: biogenesis and therapeutic strategies. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016;15(2):112–126. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2016-2-112-126
4. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:402. doi: 10.3389/fendo.2018.00402
5. Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ, Муркамилова ЖА. Некодирующие РНК: физиологические функции и роль в патогенезе сосудистых заболеваний. *Молекулярная медицина.* 2018;16(5):15–21. doi: 10.29296/24999490-2018-05-03
6. Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, Murkamilova ZhA. Non-coding RNAs: physiological functions and role in pathogenesis of vascular diseases. *Molekulyarnaya Meditsina.* 2018;16(5):15–21. (In Russ.). doi: 10.29296/24999490-2018-05-03
7. Гареев ИФ, Бейлерли ОА. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина.* 2018;21(6):142–150. doi: 10.17116/profmed201821061142
8. Gareev IF, Beylerli OA. Circulating microRNAs as biomarkers: what are perspectives? *Profilakticheskaya Meditsina.* 2018;21(6):142–150. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201821061142
9. Fan R, Xiao C, Wan X, Cha W, Miao Y, Zhou Y, Qin C, Cui T, Su F, Shan X. Small molecules with big roles in microRNA chemical biology and microRNA-targeted therapeutics. *RNA Biol.* 2019;16(6):707–718. doi: 10.1080/15476286.2019.1593094
10. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, Bugnar OL, Boboc A, Cretoiu D, Suci N, Cretoiu SM, Voinea SC. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells.* 2020;9(2):276. doi: 10.3390%2Fcells9020276
11. Семина ЕВ, Рысенкова КД, Трояновский КЭ, Шмакова АА, Рубина КА. МикроРНК в онкологии: от механизмов регуляции экспрессии генов до перепрограммирования метастатической ниши. *Биохимия.* 2021;86(5):672–688. doi: 10.1134/S0006297921070014
12. Semina EV, Rysenkova KD, Troyanovskiy KE, Shmakova AA, Rubina KA. MicroRNAs in Cancer: From Gene Expression Regulation to the Metastatic Niche Reprogramming. *Biochemistry (Moscow).* 2021;86(5):672–688. doi: 10.1134/S0006297921070014
13. Алиева АМ, Теплова НВ, Резник ЕВ, Байкова ИЕ, Шнахова ЛМ, Тотоян ГГ, Валиев РК, Скрипниченко ЭА, Котикова ИА, Никитин ИГ. МикроРНК-122 как новый игрок при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский медицинский журнал.* 2022;28(6):451–463. doi: 10.17816/medjrf111180
14. Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baykova IE, Shnakhova LM, Totolyan GG, Valiev RK, Skripnichenko EA, Kotikova IA, Nikitin IG. miRNA-122 as a new player in cardiovascular disease. *Rossiiskij medicinskij zhurnal.* (In Russ.). 2022;28(6):451–463. (In Russ.). doi: 10.17816/medjrf111180
15. Корнилов ДО, Тряпицын МА, Симарзина ВМ, Королева ДС, Гребнев ДЮ, Маклакова ИЮ. Перспективы использования микроРНК в современных методах диагностики и терапии. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2022;19(2):109–131. doi: 10.17816/medjrf11118010.22138/2500-0918-2022-19-2-109-131
16. Kornilov DO, Tryapitsyn MA, Simarzina VM, Koroleva DS, Grebnev DYU, Maklakova IYu. Prospects for the use of microRNAs in modern methods of diagnosis and therapy. *Vestnik ural'skoj mediczinskoj akademicheskoy nauki.* 2022;19(2):109–131. (In Russ.). doi: 10.17816/medjrf11118010.22138/2500-0918-2022-19-2-109-131
17. Яковлева КД, Дмитренко ДВ, Панина ИС, Усолтсева АА, Газенкампф КА, Конаваленко ОВ, Кантимирова ЕА,

- Novitsky MA, Nasyrova RF, Shnayder NA. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):951. doi: [10.3390/ijms23020951](https://doi.org/10.3390/ijms23020951)
12. Yakimov AM, Timechko EE, Areshkina IG, Usoltseva AA, Yakovleva KD, Kantimirova EA, Utyashev N, Ivin N, Dmitrenko DV. MicroRNAs as Biomarkers of Surgical Outcome in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5694. doi: [10.3390/ijms24065694](https://doi.org/10.3390/ijms24065694)
 13. Wiegand C, Savelsbergh A, Heusser P. MicroRNAs in Psychological Stress Reactions and Their Use as Stress-Associated Biomarkers, Especially in Human Saliva. *Biomedicine Hub.* 2017;2(3):1–15. doi: [10.1159/000481126](https://doi.org/10.1159/000481126)
 14. Wiegand C, Heusser P, Klinger C, Cysarz D, Büssing A, Ostermann T, Savelsbergh A. Stress-associated changes in salivary microRNAs can be detected in response to the Trier Social Stress Test: An exploratory study. *Sci Rep.* 2018;8(1):7112. doi: [10.1038/s41598-018-25554-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-25554-x)
 15. Jurkiewicz MM, Mueller-Alcazar A, Moser DA, Jayatilaka I, Mikhailik A, Ferri J, Fogelman N, Canli T. Integrated microRNA and mRNA gene expression in peripheral blood mononuclear cells in response to acute psychosocial stress: a repeated-measures within-subject pilot study. *BMC Res Notes.* 2021;14(1):222. doi: [10.1186/s13104-021-05635-3](https://doi.org/10.1186/s13104-021-05635-3)
 16. Bozack AK, Colicino E, Rodosthenous R, Bloomquist TR, Baccarelli AA, Wright RO, Wright RJ, Lee AG. Associations between maternal lifetime stressors and negative events in pregnancy and breast milk-derived extracellular vesicle microRNAs in the programming of intergenerational stress mechanisms (PRISM) pregnancy cohort. *Epigenetics.* 2021;16(4):389–404. doi: [10.1080/15592294.2020.1805677](https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1805677)
 17. Yoshida Y, Yajima Y, Kawakami K, Nakamura S-I, Tsukahara T, Oishi K, Toyoda A. Salivary microRNA and Metabolic Profiles in a Mouse Model of Subchronic and Mild Social Defeat Stress. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14479. doi: [10.3390/ijms232214479](https://doi.org/10.3390/ijms232214479)
 18. Yang Z, Yang J, Mao Y, Li MD. Investigation of the genetic effect of 56 tobacco-smoking susceptibility genes on DNA methylation and RNA expression in human brain. *Front Psychiatry.* 2022;13:924062. doi: [10.3389/fpsy.2022.924062](https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.924062)
 19. Rosa JM, Formolo DA, Yu J, Lee TH, Yau SY. The Role of MicroRNA and Microbiota in Depression and Anxiety. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:828258. doi: [10.3389/fnbeh.2022.828258](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.828258) PMID: 35299696; PMCID: PMC8921933.
 20. Roy B, Ochi S, Dwivedi Y. Potential of Circulating miRNAs as Molecular Markers in Mood Disorders and Associated Suicidal Behavior. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4664. doi: [10.3390/ijms24054664](https://doi.org/10.3390/ijms24054664)
 21. Camkurt MA, Güneş S, Coşkun S, Fındıklı E. Peripheral Signatures of Psychiatric Disorders: MicroRNAs. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017;15(4):313–319. doi: [10.9758/cpn.2017.15.4.313](https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.4.313)
 22. Roy B, Yoshino Y, Allen L, Prall K, Schell G, Dwivedi Y. Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. *Mol Diagn Ther.* 2020;24(3):279–298. doi: [10.1007/s40291-020-00464-9](https://doi.org/10.1007/s40291-020-00464-9)
 23. van den Berg MMJ, Krauskopf J, Ramaekers JG, Kleinjans JCS, Prickaerts J, Briedé JJ. Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol.* 2020;185:101732. doi: [10.1016/j.pneurobio.2019.101732](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101732)
 24. Li QS, Galbraith D, Morrison RL, Trivedi MH, Drevets WC. Circulating microRNA associated with future relapse status in major depressive disorder. *Front Psychiatry.* 2022;13:937360. doi: [10.3389/fpsy.2022.937360](https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.937360) PMID: 36061300; PMCID: PMC9428445.
 25. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75(5):843–854. doi: [10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
 26. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993;75(5):855–862. doi: [10.1016/0092-8674\(93\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90530-4)
 27. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.* 2011;717(1–2):1–8. doi: [10.1016/j.mrfmm.2011.03.009](https://doi.org/10.1016/j.mrfmm.2011.03.009)
 28. Chen C, Tan R, Wong L, Fekete R, Halsey J. Quantitation of microRNAs by real-time RT-qPCR. *Methods mol biol.* 2011;687:113–134. doi: [10.1007/978-1-60761-944-4_8](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-944-4_8)
 29. Коробкина ЕА, Князева МС, Киль ЮВ, Титов СЕ, Малек А.В. Сравнительный анализ методов детекции микроРНК с помощью метода обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТПЦР). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(11):722–728. doi: [10.18821/0869-2084-2018-63-11-722-728](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-722-728) PMID: 30776209
 30. Korobkina EA, Knyazeva MS, Kil YV, Titov SE, Malek AV. Comparative analysis of RT-qPCR based methodologies for microRNA detection. *Klin Lab Diagn.* 2018;63(11):722–728. (In Russ.). doi: [10.18821/0869-2084-2018-63-11-722-728](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-722-728) PMID: 30776209
 31. Mengel-From J, Feddersen S, Halekoh U, Heegaard NHH, McGue M, Christensen K, Tan Q, Christiansen L. Circulating microRNAs disclose biology of normal cognitive function in healthy elderly people — a discovery twin study. *Euro J Hum Genet.* 2018;26(9):1378–1387. doi: [10.1038/s41431-018-0157-8](https://doi.org/10.1038/s41431-018-0157-8)
 32. Gullett JM, Chen Z, O'Shea A, Akbar M, Bian J, Rani A, Porges EC, Foster TC, Woods AJ, Modave F, Cohen RA. MicroRNA predicts cognitive performance in healthy older adults. *Neurobiology of Aging.* 2020;95:186–194. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.023](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.023)

32. Ogonowski N, Salcidua S, Leon T, Chamorro-Veloso N, Valls C, Avalos C, Bisquertt A, Rentería ME, Orellana P, Duran-Aniotz C. Systematic Review: microRNAs as Potential Biomarkers in Mild Cognitive Impairment Diagnosis. *Front Aging Neurosci.* 2022;13:807764. doi: [10.3389/fnagi.2021.807764](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.807764)
33. Abuelezz NZ, Nasr FE, Abdulkader MA, Bassiouny AR, Zaky A. MicroRNAs as Potential Orchestrators of Alzheimer's Disease-Related Pathologies: Insights on Current Status and Future Possibilities. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:743573. doi: [10.3389/fnagi.2021.743573](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.743573)
34. Wang W, Kwon EJ, Tsai LH. MicroRNAs in learning, memory, and neurological diseases. *Learn Mem.* 2012;19(9):359–368. doi: [10.1101/lm.026492.112](https://doi.org/10.1101/lm.026492.112) PMID: 22904366.
35. Hassan M, Amir A, Shahzadi S, Kloczkowski A. Therapeutic Implications of microRNAs in Depressive Disorders: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13530. doi: [10.3390/ijms232113530](https://doi.org/10.3390/ijms232113530)
36. Murphy CP, Singewald N. Role of MicroRNAs in Anxiety and Anxiety-Related Disorders. In: Binder EB, Klengel T, eds. *Behavioral Neurogenomics*. Springer International Publishing; 2019:185–219. doi: [10.1007/7854_2019_118](https://doi.org/10.1007/7854_2019_118)
37. Allen L, Dwivedi Y. MicroRNA mediators of early life stress vulnerability to depression and suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 2020;25(2):308–320. doi: [10.1038/s41380-019-0597-8](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0597-8)
38. Narahari A, Hussain M, Sreeram V. MicroRNAs as Biomarkers for Psychiatric Conditions: A Review of Current Research. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(1–2):53–55. Accessed July 21, 2023;14(1–2):53–55. <https://innovationscns.com/micrnas-as-biomarkers-for-psychiatric-conditions-a-review-of-current-research/>
39. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science.* 2010;329(5998):1537–1541. doi: [10.1126/science.1193692](https://doi.org/10.1126/science.1193692)
40. Aumiller V, Förstemann K. Roles of microRNAs beyond development —metabolism and neural plasticity. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1779(11):692–696. doi: [10.1016/j.bbagr.2008.04.008](https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2008.04.008) Epub 2008 May 2. PMID: 18498780.
41. Dreyer J-L. New insights into the roles of microRNAs in drug addiction and neuroplasticity. *Genome Med.* 2010;2(12):92. doi: [10.1186/gm213](https://doi.org/10.1186/gm213)
42. Martins HC, Schratz G. MicroRNA-dependent control of neuroplasticity in affective disorders. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):263. doi: [10.1038/s41398-021-01379-7](https://doi.org/10.1038/s41398-021-01379-7)
43. Thomas KT, Gross C, Bassell GJ. microRNAs Sculpt Neuronal Communication in a Tight Balance That Is Lost in Neurological Disease. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:00455. doi: [10.3389/fnmol.2018.00455](https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00455)
44. Kumar S, Reddy PH. The role of synaptic microRNAs in Alzheimer's disease. *Mol Basis Dis.* 2020;1866(12):165937. doi: [10.1016/j.bbadis.2020.165937](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165937)
45. Slota JA, Booth SA. MicroRNAs in Neuroinflammation: Implications in Disease Pathogenesis, Biomarker Discovery and Therapeutic Applications. *Noncoding RNA.* 2019;5(2):35. doi: [10.3390/ncrna5020035](https://doi.org/10.3390/ncrna5020035)
46. Liang Y, Wang L. Inflammation-MicroRNAs in Alzheimer's Disease: From Disease Pathogenesis to Therapeutic Potentials. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:785433. doi: [10.3389/fncel.2021.785433](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.785433)
47. Laker RC, Wlodek ME, Connelly JJ, Yan Z. Epigenetic origins of metabolic disease: The impact of the maternal condition to the offspring epigenome and later health consequences. *Food Sci Hum Wellness.* 2013;2(1):1–11. doi: [10.1016/j.fshw.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.fshw.2013.03.002)
48. Kuehner JN, Bruggeman EC, Wen Z, Yao B. Epigenetic Regulations in Neuropsychiatric Disorders. *Front Genet.* 2019;10:00268. doi: [10.3389/fgene.2019.00268](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00268)
49. Angelucci F, Cechova K, Valis M, Kuca K, Zhang B, Hort J. MicroRNAs in Alzheimer's Disease: Diagnostic Markers or Therapeutic Agents? *Front Pharmacol.* 2019;10:00665. doi: [10.3389/fphar.2019.00665](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00665)
50. Chen Y, Shi J, Liu H, Wang Q, Chen X, Tang H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Plasma microRNA Array Analysis Identifies Overexpressed miR-19b-3p as a Biomarker of Bipolar Depression Distinguishing From Unipolar Depression. *Front Psychiatry.* 2020;11:00757. doi: [10.3389/fpsy.2020.00757](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00757)
51. Lee S-Y, Lu R-B, Wang L-J, Chang C-H, Lu T, Wang T-Y, Tsai K-W. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. *Sci Rep.* 2020;10(1):1131. doi: [10.1038/s41598-020-58195-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-58195-0)
52. Clausen AR, Durand S, Petersen RL, Staunstrup NH, Qvist P. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers for Patient Stratification in Bipolar Disorder: A Combined Review and Data Mining Approach. *Genes.* 2022;13(6):1038. doi: [10.3390/genes13061038](https://doi.org/10.3390/genes13061038)
53. Hassan M, Amir A, Shahzadi S, Kloczkowski A. Therapeutic Implications of microRNAs in Depressive Disorders: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13530. doi: [10.3390/ijms232113530](https://doi.org/10.3390/ijms232113530)
54. Reinbold CS, Forstner AJ, Hecker J, Fullerton JM, Hoffmann P, Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, Ardaur R, Arias B, Backlund L, Benabarre A, Bengesser S, Bhattacharjee AK, Biernacka JM, Birner A, Marie-Claire C, Cervantes P, Chen G-B, Chen H-C, Chillotti C, Clark SR, Colom F, Cousins DA, Cruceanu C, Czerski PM, Dayer A, Étain B, Falkai P, Frisén L, Gard S, Garnham JS, Goes FS, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Herms S, Jamain S, Jiménez E, Kahn J-P, Kassem L, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, König B, Kusumi I, Lackner N, Laje G, Landén M, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband SG, López Jaramillo CA, MacQueen G, Manchia M, Martinsson L, Mattheisen M, McCarthy MJ, McElroy SL, Mitjans M, Mondimore FM, Monteleone P, Nievergelt CM, Ösby U,

- Ozaki N, Perlis RH, Pfennig A, Reich-Erkelenz D, Rouleau GA, Schofield PR, Schubert KO, Schweizer BW, Seemüller F, Severino G, Shekhtman T, Shilling PD, Shimoda K, Simhandl C, Slaney CM, Smoller JW, Squasina A, Stamm TJ, Stopkova P, Tighe SK, Tortorella A, Turecki G, Volkert J, Witt SH, Wright AJ, Young LT, Zandi PP, Potash JB, DePaulo JR, Bauer M, Reininghaus E, Novák T, Aubry J-M, Maj M, Baune BT, Mitchell PB, Vieta E, Frye MA, Rybakowski JK, Kuo P-H, Kato T, Grigoriu-Serbanescu M, Reif A, Del Zompo M, Bellivier F, Schalling M, Wray NR, Kelsoe JR, Alda M, McMahon FJ, Schulze TG, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S. Analysis of the Influence of microRNAs in Lithium Response in Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9:00207. doi: [10.3389/fpsy.2018.00207](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00207)
55. Li J, Xu X, Liu J, Zhang S, Tan X, Li Z, Zhang J, Wang Z. Decoding microRNAs in autism spectrum disorder. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022;30:535–546. doi: [10.1016/j.omtn.2022.11.005](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.11.005)
56. Hanna J, Hossain GS, Kocerha J. The Potential for microRNA Therapeutics and Clinical Research. *Front Genet*. 2019;10:00478. doi: [10.3389/fgene.2019.00478](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00478)
57. Carini G, Musazzi L, Bolzetta F, Cester A, Fiorentini C, Ieraci A, Maggi S, Popoli M, Veronese N, Barbon A. The Potential Role of miRNAs in Cognitive Frailty. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:763110. doi: [10.3389/fnagi.2021.763110](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.763110)
58. Yaqub A, Mens MMJ, Klap JM, Weverling GJ, Klatser P, Brakenhoff JPJ, Roshchupkin GV, Ikram MK, Ghanbari M, Ikram MA. Genome-wide profiling of circulatory microRNAs associated with cognition and dementia. *Alzheimers Dement*. 2023;19(4):1194–1203. doi: [10.1002/alz.12752](https://doi.org/10.1002/alz.12752)
59. Wang IF, Ho PC, Tsai KJ. MicroRNAs in Learning and Memory and Their Impact on Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1856. doi: [10.3390/biomedicines10081856](https://doi.org/10.3390/biomedicines10081856)
60. Snijders C, Escoto AIH, Baker DG, Hauger RL, van den Hove D, Kenis G, Nievergelt CM, Boks MP, Vermetten E, Gage FH, Rutten BPF, de Nijs L. Chapter 18. MicroRNAs in posttraumatic stress disorder. In: Youssef NA, ed. *Epigenetics of Stress and Stress Disorders*. Academic Press; 2022:285–306. doi: [10.1016/B978-0-12-823039-8.00001-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823039-8.00001-0)
61. Wiegand C, Savelsbergh A, Heusser P. MicroRNAs in Psychological Stress Reactions and Their Use as Stress-Associated Biomarkers, Especially in Human Saliva. *Biomed Hub*. 2017;2(3):1–15. doi: [10.1159/000481126](https://doi.org/10.1159/000481126)
62. Geaghan M, Cairns MJ. MicroRNA and Posttranscriptional Dysregulation in Psychiatry. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):231–239. doi: [10.1016/j.biopsych.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.009)
63. Hauberg ME, Roussos P, Grove J, Børglum AD, Mattheisen M, Consortium ftSWGotPG. Analyzing the Role of MicroRNAs in Schizophrenia in the Context of Common Genetic Risk Variants. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(4):369–377. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2015.3018](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3018)
64. Cao H, Baranova A, Yue W, Yu H, Zhu Z, Zhang F, Liu D. miRNA-Coordinated Schizophrenia Risk Network Cross-Talk With Cardiovascular Repair and Opposed Gliomagenesis. *Front Genet*. 2020;11:00149. doi: [10.3389/fgene.2020.00149](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00149)
65. Rey R, Suaud-Chagny M-F, Dorey J-M, Teyssier J-R, d'Amato T. Widespread transcriptional disruption of the microRNA biogenesis machinery in brain and peripheral tissues of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):376. doi: [10.1038/s41398-020-01052-5](https://doi.org/10.1038/s41398-020-01052-5)
66. Delalle I. MicroRNAs as Candidates for Bipolar Disorder Biomarkers. *Psychiatr Danub*. 2021;33(Suppl 4):451–455. Accessed July 21, 2023. https://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol33_noSuppl%204/dnb_vol33_noSuppl%204_451.pdf
67. Kidnapillai S, Wade B, Bortolasci CC, Panizzutti B, Spolding B, Connor T, Crowley T, Jamain S, Gray L, Leboyer M, Berk M, Walder K. Drugs used to treat bipolar disorder act via microRNAs to regulate expression of genes involved in neurite outgrowth. *J Psychopharmacol*. 2020;34(3):370–379. doi: [10.1177/0269881119895534](https://doi.org/10.1177/0269881119895534)
68. Tielke A, Martins H, Pelzl MA, Maaser-Hecker A, David FS, Reinbold CS, Streit F, Sirignano L, Schwarz M, Vedder H, Kammerer-Ciernioch J, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Hautzinger M, Hünten K, Degenhardt F, Fischer SB, Beins EC, Herms S, Hoffmann P, Schulze TG, Witt SH, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Schratt G, Forstner AJ. Genetic and functional analyses implicate microRNA 499A in bipolar disorder development. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):437. doi: [10.1038/s41398-022-02176-6](https://doi.org/10.1038/s41398-022-02176-6)
69. Murphy CP, Singewald N. Role of MicroRNAs in Anxiety and Anxiety-Related Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019;42:185–219. doi: [10.1007/7854_2019_109](https://doi.org/10.1007/7854_2019_109) Erratum in: *Curr Top Behav Neurosci*. 2019;42:259. PMID: 31485988.
70. Li J, Xu X, Liu J, Zhang S, Tan X, Li Z, Zhang J, Wang Z. Decoding microRNAs in autism spectrum disorder. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022;30:535–546. doi: [10.1016/j.omtn.2022.11.005](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.11.005)
71. Srivastav S, Walitza S, Grünblatt E. Emerging role of miRNA in attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2018;10(1):49–63. doi: [10.1007/s12402-017-0232-y](https://doi.org/10.1007/s12402-017-0232-y)
72. Nuzziello N, Craig F, Simone M, Consiglio A, Licciulli F, Margari L, Grillo G, Liuni S, Liguori M. Integrated Analysis of microRNA and mRNA Expression Profiles: An Attempt to Disentangle the Complex Interaction Network in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Sci*. 2019;9(10):288. doi: [10.3390/brainsci9100288](https://doi.org/10.3390/brainsci9100288)
73. Wang L-J, Li S-C, Lee M-J, Chou M-C, Chou W-J, Lee S-Y, Hsu C-W, Huang L-H, Kuo H-C. Blood-Borne

- MicroRNA Biomarker Evaluation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder of Han Chinese Individuals: An Exploratory Study. *Front Psychiatry*. 2018;9:00227. doi: [10.3389/fpsy.2018.00227](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00227)
74. Honorato-Mauer J, Xavier G, Ota VK, Chehimi SN, Mafra F, Cuóco C, Ito LT, Ormond R, Asprino PF, Oliveira A, Bugiga AVG, Torrecilhas AC, Bressan R, Manfro GG, Miguel EC, Rohde LA, Pan PM, Salum GA, Pellegrino R, Belangero S, Santoro ML. Alterations in microRNA of extracellular vesicles associated with major depression, attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders in adolescents. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):47. doi: [10.1038/s41398-023-02326-4](https://doi.org/10.1038/s41398-023-02326-4)
 75. Tereshchenko S, Kasparov E. Neurobiological Risk Factors for the Development of Internet Addiction in Adolescents. *Behav Sci (Basel)*. 2019;9(6):62. doi: [10.3390/bs9060062](https://doi.org/10.3390/bs9060062)
 76. Tereshchenko SYu. Neurobiological risk factors for problematic social media use as a specific form of Internet addiction: A narrative review. *World J Psychiatry*. 2023;13(5):160–173. doi: [10.5498/wjp.v13.i5.160](https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i5.160)
 77. Ciucă Anghel DM, Nițescu GV, Tiron AT, Guțu CM, Baconi DL. Understanding the Mechanisms of Action and Effects of Drugs of Abuse. *Molecules (Basel)*. 2023;28(13):4969. doi: [10.3390/molecules28134969](https://doi.org/10.3390/molecules28134969)
 78. Hatoum AS, Colbert SMC, Johnson EC, Huggett SB, Deak JD, Pathak GA, Jennings MV, Paul SE, Karcher NR, Hansen I, Baranger DAA, Edwards A, Grotzinger AD, Adkins DE, Adkins AE, Alanne-Kinnunen M, Alexander JC, Aliev F, Bacanu S-A, Batzler A, Biernacka JM, Bierut LJ, Bigdeli TB, Blagonravova A, Boardman JD, Boden JM, Boomsma DI, Brown SA, Bucholz KK, Chen D, Chen L-S, Choi D-S, Chou SP, Cichon S, Copeland WE, Corley RP, Degenhardt F, Di Forti M, Diazgranados N, Dick DM, Domingue BW, Eriksson JG, Farrer LA, Foo JC, Foroud TM, Fox L, Frank J, Frye MA, Gaebel W, Gainetdinov RR, Giegling I, Gillespie NA, Goate AM, Goldman D, Gordon S, Hack LM, Hancock DB, Harris KM, Hartmann AM, Heath AC, Heilmann-Heimbach S, Herms S, Hesselbrock V, Hewitt JK, Hickie I, Hodgkinson C, Hoffmann P, Hopfer C, Horwood J, Hottenga JJ, Howrigan DP, Iacono WG, Ising M, Johnson EO, Kaprio J, Karpyak VM, Kendler KS, Kennedy MA, Keyes M, Kibitov A, Kiefer F, Konte B, Kramer J, Krauter K, Krupitsky EM, Kuperman S, Lahti J, Lahti-Pulkkinen M, Lai D, Levchenko A, Ligthart L, Lind PA, Lucae S, Lynskey MT, Madden PAF, Maes HH, Magnusson PKE, Maher BS, Mann K, Männistö S, Martin NG, Mbarek H, McGue M, McQueen MB, Medland SE, Meyers JL, Montgomery GW, Müller-Myhsok B, Neale BM, Nelson EC, Nöthen MM, Nurnberger JI, Palotie A, Palviainen T, Pearson JF, Pedersen NL, Penninx BWJH, Peterson RE, Porjesz B, Preuss UW, Quattrone D, Rääkkönen K, Reynolds MD, Rice JP, Ridinger M, Rietschel M, Riley BP, Ripatti S, Rose RJ, Rujescu D, Rybakova KV, Ryu E, Saccone NL, Salvatore JE, Scherbaum N, Schuckit MA, Schwandt M, Shen P-H, Sherva R, Silberg J, Stallings MC, Stein DJ, Streit F, Strohmaier J, Tarter RE, Thomas N, Vanyukov MM, Vrieze S, Wall TL, Walters RK, Webb BT, Wedow R, Wendt F, Wetherill L, Whitfield JB, Witt S, Wodarz N, Wright MJ, Hartz SM, Zellers S, Zhang H, Zhao H, Zhou H, Zill P, Zillich L, Tucker-Drob EM, Kranzler HR, Davis LK, Sanchez-Roige S, Polimanti R, Gelernter J, Edenberg HJ, Bogdan R, Agrawal A. Multivariate genome-wide association meta-analysis of over 1 million subjects identifies loci underlying multiple substance use disorders. *Nat Ment Health*. 2023;1(3):210–223. doi: [10.1038/s44220-023-00034-y](https://doi.org/10.1038/s44220-023-00034-y)
 79. Johnson EC, Salvatore JE, Lai D, Merikangas AK, Nurnberger JI, Tischfield JA, Xuei X, Kamarajan C, Wetherill L; COGA Collaborators; Rice JP, Kramer JR, Kuperman S, Foroud T, Slesinger PA, Goate AM, Porjesz B, Dick DM, Edenberg HJ, Agrawal A. The collaborative study on the genetics of alcoholism: Genetics. *Genes Brain Behav*. 2023;22(5):e12856. doi: [10.1111/gbb.12856](https://doi.org/10.1111/gbb.12856) Epub 2023 Jun 30. PMID: 37387240; PMCID: PMC10550788.
 80. Gowen AM, Odegaard KE, Hernandez J, Chand S, Koul S, Pendyala G, Yelamanchili SV. Role of microRNAs in the pathophysiology of addiction. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021;12(3):e1637. doi: [10.1002/wrna.1637](https://doi.org/10.1002/wrna.1637)
 81. Zhao Y, Qin F, Han S, Li S, Zhao Y, Wang H, Tian J, Cen X. MicroRNAs in drug addiction: Current status and future perspectives. *Pharmacol Ther*. 2022;236:108215. doi: [10.1016/j.pharmthera.2022.108215](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108215)
 82. Zhang J, Chen Z, Chen H, Deng Y, Li S, Jin L. Recent Advances in the Roles of MicroRNA and MicroRNA-Based Diagnosis in Neurodegenerative Diseases. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(12):1074. doi: [10.3390/bios12121074](https://doi.org/10.3390/bios12121074)
 83. Ryu IS, Kim DH, Cho H-J, Ryu J-H. The role of microRNA-485 in neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci*. 2023;34(1):49–62. doi: [10.1515/revneuro-2022-0039](https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0039)
 84. Li S, Lei Z, Sun T. The role of microRNAs in neurodegenerative diseases: a review. *Cell Biol Toxicol*. 2023;39(1):53–83. doi: [10.1007/s10565-022-09761-x](https://doi.org/10.1007/s10565-022-09761-x)

Сведения об авторе

Сергей Юрьевич Терещенко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей, НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>
legise@mail.ru

Information about the author

Sergey Yu. Tereshchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Research Institute of Medical Problems of the North — separate subdivision of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>

© Пятницкий Н.Ю., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-78-89>

«Иерархические» и «модулярные» модели психопатологических синдромов и психических функций

Николай Юрьевич Пятницкий

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Николай Юрьевич Пятницкий, piatnits09@mail.ru

Резюме

Цель обзора — сопоставить «иерархические» и «модулярные» модели психических функций и психопатологических синдромов. **Материал и метод:** в нарративном обзоре предпринят исторический анализ трудов мыслителей разного времени, выдвигавших концепции психических отклонений от нормы. **Обсуждение и заключение:** иерархические модели восходят к концепциям древнегреческого философа Платона, модулярные модели — к концепциям немецкого врача F. Gall. Наиболее известной в отечественной психиатрии иерархической модели «кругов» позитивных и негативных общепсихопатологических синдромов А.В. Снежневского предшествовала иерархическая модель М.О. Гуревича и М.Я. Серейского, в свою очередь, опиравшаяся на концепцию «уровней» психики английского невролога J.H. Jackson и модель «регистров органа» E. Kraepelin. В немецкой психиатрии K. Jaspers приводил в первом издании «Общей психопатологии» модель «луковицы», обосновывая усложнение психопатологической симптоматики в зависимости от нозологии психических расстройств. Позднее американский психоллингвист и философ J. Fodor предложил «модулярную» модель психики, согласно которой человеческая психика состоит из относительно независимых друг от друга «модулей» («инкапсулированных»), которые специфичны для определенной области стимулов, генетически детерминированы, соотносятся с определенными невральными структурами и являются «вычислительно автономными». Дальнейшее развитие концепции модулярного построения психики получили в работах психологов и психиатров «эволюционного» направления (модели «массивной модулярности», отрицавшие «инкапсуляцию» модулей по J. Fodor), опиравшихся в том числе и на модулярное построение мозга многих видов животных. Разнообразие оказывается присущим не только модулярным моделям психики, но и иерархическим. Так, например, последовательность общепсихопатологических позитивных синдромов в модели кругов А.В. Снежневского отличается от соотношения психопатологических синдромов в модели «регистров» E. Kraepelin, который на заключительном этапе своей научной деятельности постулировал положения сравнительной психиатрии, во многом сходные с принципами последующего направления эволюционной психиатрии.

Ключевые слова: иерархические и модулярные модели психопатологических синдромов, «регистры» Э. Крепелина, «круги» А.В. Снежневского, «уровни» J.H. Jackson, «массивная модулярность», когнитивный модуль J. Fodor

Для цитирования: Пятницкий Н.Ю. «Иерархические» и «модулярные» модели психопатологических синдромов и психических функций. *Психиатрия*. 2024;22(1):78–89. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-78-89>

RESEARCH

UDC 616.89-008.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-78-89>

“Hierarchical” and “Modular” Models of Psychopathological Syndromes and Mental Functions

Nikolay Yu. Pyatnitskiy

FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

Corresponding author: Nikolay Yu. Pyatnitskiy, piatnits09@mail.ru

Summary

The aim was to compare “hierarchical” and “modular” models of the mental functions and psychopathological syndromes. **Material and method:** a historical analysis is undertaken in the narrative review the works of thinkers of different times who put forward the concepts of mental deviations from the norm. **Discussion and conclusion:** hierarchical models go back to the concepts of the ancient Greek philosopher Plato, modular models — to the concepts of the German doctor F. Gall. The most famous hierarchical model of “circles” of positive and negative general psychopathological syndromes in Russian psychiatry by A.V. Snezhnevsky was preceded by the hierarchical model of M.O. Gurevich — M.Ya. Sereisky, in turn, based on the model of “levels” of the psyche of the English neurologist J.H. Jackson and E. Kraepelin’s “organ registers” model. In German psychiatry

also K. Jaspers cited the “onion” model in the first edition of General Psychopathology, substantiating the complication of psychopathological symptoms depending on the nosology of mental disorders. Later, the American psycholinguist and philosopher J. Fodor proposed a “modular” model of the psyche, according to which the human psyche consists of relatively independent “modules” (“encapsulated”) that are specific to a certain area of stimuli, are genetically determined, correlate with certain neural structures and are “computationally autonomous”. The concept of modular construction of the psyche was further developed in the works of psychologists and psychiatrists of the “evolutionary” direction (models of “massive modularity”, which denied the “encapsulation” of modules according to J. Fodor), based, among other premises, on the modular construction of the brain of many animal species. Diversity turns out to be inherent not only in modular models of the psyche, but also in hierarchical ones, for example, the sequence of general psychopathological positive syndromes in A.V. Snezhnevsky’s model of “circles” differs from the correlation of psychopathological syndromes in the model of “registers” by E. Kraepelin, who at the final stage of his scientific activity postulated the principles of “comparative psychiatry”, in many respects similar to the principles of the subsequent direction of “evolutionary” psychiatry.

Keywords: hierarchical and modular models of psychopathological syndromes, E. Kraepelin’s “registers”, A.V. Snezhnevsky’s “circles”, J.H. Jackson’s “levels”, “massive modularity”, J. Fodor’s cognitive module

For citation: Pyatnitskiy N.Yu. “Hierarchical” and “Modular” Models of Psychopathological Syndromes and Mental Functions. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):78–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-78-89>

В отечественной психиатрии наибольшее признание и распространение получила модель «соотношения общепатологических синдромов и нозологических единиц» А.В. Снежневского [1, 2], наглядно представленная в иерархически построенных «кругах» позитивной и негативной симптоматики. Как подчеркивал А.В. Снежневский [2], самым общим позитивным синдромом, свойственным всем психическим болезням, является астенический (эмоционально-гиперестетические расстройства), соответствующий кругу I (рис. 1).

Синдромы при маниакально-депрессивном психозе (МДП; в современном обозначении «биполярное расстройство») уже охватывают и II круг — аффективный (депрессивные, маниакальные); промежуточные формы между МДП и шизофренией (шизоаффективные психозы) расширяются до III круга: невротического (навязчивых, истерических, деперсонализационно-де-realизационных и сенестопатически-ипохондрических расстройств) и IV круга: паранойяльного синдрома («чисто» бредового) и вербального галлюциноза. Шизофрения содержит все синдромы от I до V круга. V круг по А.В. Снежневскому [2] составляют галлюцинаторно-параноидные (синдром Кандинского–Клерамбо), парафренические, кататонические синдромы. Онейроидные синдромы, формально относясь к V кругу, занимают уже промежуточное положение, примыкая к VI кругу синдромов помрачения сознания (делирий, аменция, сумеречное состояние). VI круг охватывает все предыдущие и включает синдромы, свойственные экзогенным психозам. VII, «парамнестический», круг А.В. Снежневский рассматривает как пограничный между экзогенными и органическими психозами, а VIII круг — судорожных синдромов — свойственен эпилепсии, при которой возможны и все психопатологические синдромы из «нижележащих» кругов. Последний, IX круг позитивных психопатологических синдромов, по А.В. Снежневскому, «психоорганический», характеризует «возможный полиморфизм всех известных грубоорганических психозов». Соответственно расширению «кругов» нарастает и тяжесть расстройств психической деятельности.

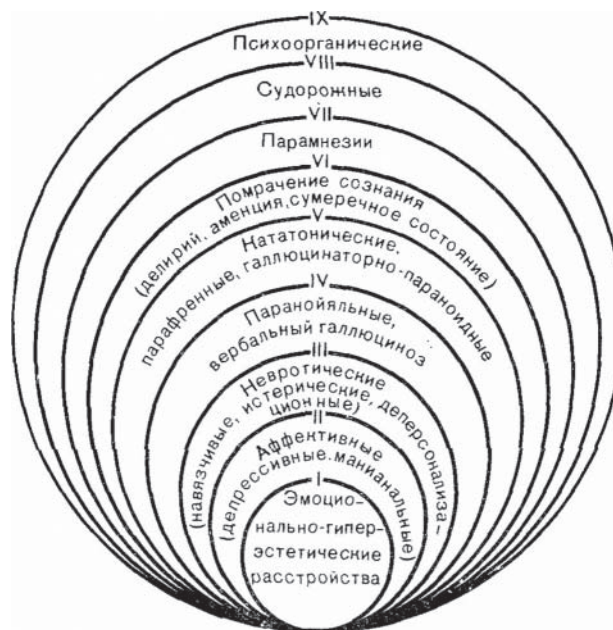


Рис. 1. Соотношение общепатологических позитивных синдромов и нозологических единиц [по А.В. Снежневскому, 1983]: I круг — эмоционально-гиперестетические расстройства; II — аффективные (депрессивные, маниакальные); III — невротические (навязчивости, истерические, деперсонализация); IV — паранойя, вербальный галлюциноз; V — кататонические, парафренические, галлюцинаторно-параноидные; VI — помрачение сознания (делирий, аменция, сумеречное состояние сознания); VII — парамнезии; VIII — судорожные; IX круг — психоорганические расстройства

Fig. 1 Correlation of positive psychopathological syndromes and nosological entities [according to A.V. Snezhnevskiy, 1983]: I circle — Emotional-hyperaesthetic disorders; II — Affective (depressive, manic); III — Neurotic (obsessive, hysteric, depersonalization); IV — Paranoid, verbal hallucinosis; V — Catatonic, paraphrenic, hallucinatory-paranoid; VI — Cloudiness of consciousness (delirium, amnesia, twilight states); VII — Paramnesias; VIII — Convulsive; IX circle — Psychoorganic disorders

Обращаясь к концепции позитивных и негативных симптомов английского невролога J.H. Jackson [3], A.B. Снежневский [1, 2] подчеркивал, что возникновение позитивных расстройств возможно только при существовании негативных (последние A.B. Снежневский отличал от необратимых симптомов «дефекта»). И в кругах негативных расстройств обнаруживаются последовательное нарастание тяжести симптоматики и синдромальные отграничения в зависимости от нозологии заболевания (рис. 2). Негативные расстройства при МДП, согласно A.B. Снежневскому [2], исчерпываются I и II кругами: истощаемостью психической деятельности и субъективно осознаваемой измененностью Я, редко симптомами III круга (объективно определяемой измененностью личности). При шизофрении затрагиваются и круги негативных симптомов IV–VII: дисгармония личности (включая шизоидизацию),

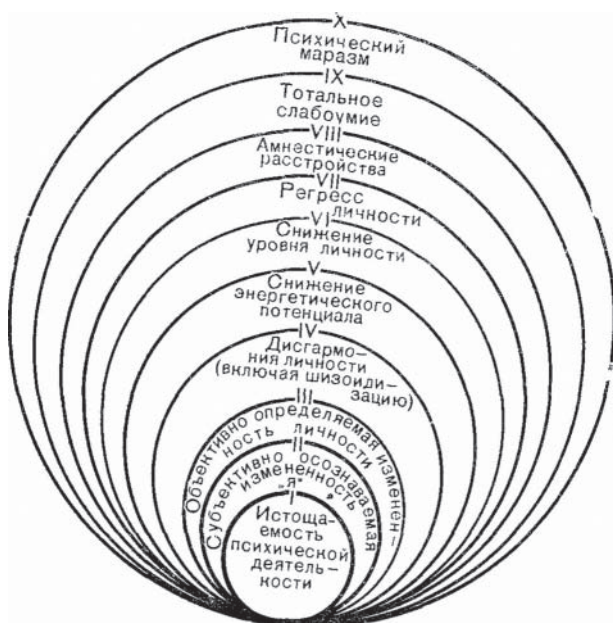


Рис. 2. Соотношение общепатологических негативных синдромов и нозологических единиц [по A.B. Снежневскому, 1983]: I круг — истощение психической деятельности; II — субъективное осознание измененности; III — объективно распознаваемое изменение личности; IV — дисгармония личности (включая шизоидизацию); V — снижение энергетического потенциала; VI — снижение уровня личности; VII — регресс личности; VIII — амнестические расстройства; IX — тотальная деменция; X — психический маразм

Fig. 2 Correlation of negative psychopathological syndromes and nosological entities [according to A.V. Snezhnevskiy, 1983]: I circle — exhaustion of mental activity; II — Subjective consciousness of I-changing; III — Objectively recognizable change in personality; IV — Disharmony of personality — (including schizoidization); V — Reduction of energetic potential; VI — Reduction of the personality level; VII — Regress of personality; VIII — Amnesic disorders; IX — Total dementia; X circle — Mental marasmus

редукция энергетического потенциала, снижение уровня личности, регресс личности; при экзогенных психозах и эпилепсии — VIII (амнестические расстройства), при грубоорганических психозах — круги IX (тотальное слабоумие) и X (психический маразм).

Иерархической модели психических функций, также опираясь на J.H. Jackson [3, 4], придерживались известные отечественные психиатры M.O. Гуревич и M.Я. Серейский [5]. Согласно J. Jackson [4], при развитии высших функций создаются «этажи», различные уровни, которые связаны между собой в таком порядке, что низшие функции регулируются и тормозятся высшими. Как подчеркивали M.O. Гуревич и M.Я. Серейский [5], концепция J.H. Jackson о расторможении низших функций при поражении высших связана с понятием интеграции функций, характер которой зависит от степени этих функций. Интеграция более простых функций стойкая, неподвижная, интеграция высших психических функций подвижная и изменчивая. Так, например, сознание и мышление даже в норме легко дезинтегрируется (во сне) и реинтегрируется (при пробуждении) [3]. J.H. Jackson [3] в своей основной посвященной психиатрии работе «Факторы сумасшествия» (под сумасшествием он понимал не только грубые психотические расстройства, но и самые легкие формы отклонений от нормы) исходил из того, что при всех психических расстройствах высшие церебральные центры, подвергаясь воздействию некоего патологического процесса, перестают функционировать — временно или постоянно. Потеря функции для J.H. Jackson [3] означала «негативное повреждение», «диссолюцию» более или менее высших центров на разных уровнях. Для психических расстройств, подобно четырем уровням «нормальной диссолюции сна»: 1) сонливости; 2) сну со сновидениями; 3) сну с действиями (сомнамбулизм); 4) глубокий сон без сновидений, J.H. Jackson [3] предложил выделять в высших церебральных центрах — «для простоты иллюстрации» — четыре «слоя»: A, B, C, D, распространенность поражения которых в глубину соответствует четырем «уровням» психических расстройств. Таким образом, существуют четыре «глубины» диссолюции этих центров и, соответственно, четыре уровня психических расстройств (сумасшествия) (рис. 3).

Согласно J.H. Jackson [3], в каждом психическом расстройстве — за исключением полной деменции — присутствует «двойное» симптоматическое состояние, «состояние противоположных ментальных элементов», негативного и позитивного (или «сверхпозитивного»). Для J.H. Jackson понятие «негативный» соответствует «потере», дефекту части ментальности (слово «сознание», consciousness, J.H. Jackson использует синонимично понятию ментальности, психики), например, потере слоя A на рис. 3 при глубине I и первой, начальной степени психического расстройства. Позитивные симптомы обеспечиваются активностью оставшихся интактными «здоровых», подлежащих слоев B, C и D. Тем самым «диссолюция» произошла в слое A, а в слоях

Е. Краепелин [8] признал, что исследования в клинической психиатрии «остановились на мертвой точке», а метод «психологического проникновения в переживания больных» [5], или «вчувствования» (Einfuehlung), может оказаться плодотворным лишь в ограниченной области психических расстройств — невротозов и психопатий. Отмечая, что высказывания больных о своих переживаниях ненадежны из-за частых ошибок в суждении относительно себя и разнообразия трактовок, Е. Краепелин призвал сконцентрироваться на другом методе: методе «сравнительной психиатрии», основывающемся на том факте, что человеческий мозг имеет за собой бесконечно богатую индивидуальную и родовую историю развития, обладает унаследованными формами психической деятельности бесчисленных поколений. Метод «сравнительной психиатрии», по Е. Краепелин [8], подразумевает изучение половых, возрастных, популяционных закономерностей в картине психических болезней человека, сопоставление «проявлений болезни» с поведением ребенка, обычаями первобытных народов и особенностями инстинктивного поведения животных. Так, например, согласно Е. Краепелин, садизм и мазохизм можно понимать как результат действия влечений, возникших еще во время древней «борьбы полов»; фетишизм — падением впечатления на определенное время пробуждения полового влечения (этот «механизм» напоминает описанный позднее К. Lorenz [20] феномен «импринтинга»); паранойяльный бред, возникающий преимущественно в зрелом возрасте, Е. Краепелин объясняет требованиями в этом периоде жизни формирования определенной позиции к миру, «мировоззрения», когда самостоятельная «борьба за существование» заставляет оценивать происходящее в окружающем мире в его значении для собственного вреда или блага.

Метод «сравнительной психиатрии» позволил Е. Краепелин на острове Ява выявить практическое отсутствие случаев «меланхолии» среди местного населения при достаточной представленности «маний», а также отсутствие самоубийств, редкое возникновение слуховых галлюцинаций, бредовых построений и ряд других особенностей проявления психических расстройств. Для Е. Краепелин [8] перспектива понимания явлений психической болезни стала в первую очередь обуславливаться «исследованием наследственной конституции больного», при этом формы проявления болезни, которые для него представляют «естественный ответ человеческой машины на вмешательство болезни», в основе которого лежат «общие свойства» психики, неидентичны «основному расстройству», обусловленному собственно «причиной болезни». Проявления болезни находятся лишь в относительной зависимости от места поражения и степени распространения болезненного процесса. Они относительно своеобразны только потому, что болезненный процесс создает для этого определенные «благоприятные» условия и всегда будут обнаруживаться случаи, при которых сдвиг этих условий вызовет другие

формы проявления. Е. Краепелин [8] предложил выделять три основные группы «форм проявлений» психических болезней, или три группы «регистров». Первую группу регистров составляют делириантные, параноидные, «болезненные проявления чувств», истерические формы и расстройства влечений; третью — энцефалопатическая, олигофреническая и спазмодическая формы, в середине — шизофреническая, и, «возможно, форма с вербальными галлюцинациями». Под делириантными Е. Краепелин понимает расстройства с более или менее сильным помрачением сознания и затруднением понимания реальности, зрительными и слуховыми галлюцинациями, снопоподобными бредовыми переживаниями, спутанностью мышления, переменчивым, чаще тревожным, настроением, возбужденностью или упадком волевых проявлений. Делириантные состояния, по Е. Краепелин [8], встречаются не только при отравлениях, лихорадочных инфекциях и черепно-мозговых травмах, но и при эпилепсии, прогрессирующем параличе, маниакально-депрессивном (биполярном) расстройстве, шизофрении, старческом слабоумии, истерии и гипнозе, что и подтверждает положение о том, что «делирии» «заложены» в основах человеческой психики. Они вступают на место упорядоченного, «ясно сознаваемого» мышления, как только сознание под влиянием каких-либо болезненных причин помрачается. К параноидной подгруппе Е. Краепелин относит паранойю, бред кверулянтов, бредовые наркотические и алкогольные психозы, бредовые тюремные психозы, параноидную шизофрению (*dementia praecox*), парафрению², бред при маниакально-депрессивном расстройстве и старческом слабоумии. Он подчеркивает, что каждое существо для своего самоутверждения в борьбе за существования нуждается в доверии к самому себе и недоверии к возможно враждебному окружению, отчего развивается естественная склонность к повышенной оценке собственной личности и отгороженному, а порой и враждебному поведению по отношению к окружающим, к отнесению внешних событий либо к своему благу, либо как к неприятности; и находит совпадение некоторых форм бреда таких больных с верой в демонов и колдовство у первобытных народов или реально существующим враждебным недоверием к чужакам среди отдельных племен.

«Болезненные проявления чувств» доминируют в клинической картине маниакально-депрессивного расстройства и истерии, но большую роль играют также при параличе, шизофрении, психопатиях (расстройствах личности) и при почти всех других психических расстройствах. От настроения зависят поступки: попытки защиты, нападения, насильственные действия, самоубийство, суждения о прошлом, настоящем и будущем, настроение влияет на понимание, сознание, содержание представлений, болезненное настроение может приводить к потере понимания, рассеянности,

² Парафрени в 8-м издании «Учебника психиатрии» Е. Краепелин [22] разместил вне рамок *dementia praecox*.

неясности. Из преходящих колебаний настроения может проистекать кататимный бред, а параноидный — корениться в стойких потребностях чувства, что составляет «точку соприкосновения» параноидных и «эмоциональных» форм психических расстройств. К болезненным проявлениям чувств Е. Краепелин относит и навязчивые опасения. «Эмоциональным» проявлениям болезни родственны истерические. К последним относятся затруднения произвольных движений, дрожь, слабость, застывания, судороги, «отказ» органов чувств и помрачение сознания с делириантной спутанностью, а также влияние на процессы, которые обычно не подвергаются непосредственному волевому воздействию: движения мускулатуры зрачка, желудка и кишечника, сосудов, волос; сердцебиение, дыхание, деятельность слезных и потовых желез. Е. Краепелин рассматривает истерические расстройства как остатки защитных механизмов уже преодоленной стадии развития («катавизм» [5]). Они возникают либо при необычайно сильных потрясениях чувств, либо при недостаточности волевого контроля над эмоциями (у детей, женщин, психопатов и злоупотребляющих алкоголем). Расстройства влечений, согласно Е. Краепелин [8], ведут в еще более глубокий слой «развития воли», в этой подгруппе он объединяет влечения, которые без понятных поводов приводят к выполнению определенных действий. В таких случаях цель без размышлений определяется сильной потребностью. С точки зрения Е. Краепелин, в то время как в развитии человеческого рода возникали и исчезали многочисленные влечения, в настоящее время «жизнь влечений» у человека ограничивается влечением к сохранению своего вида и самосохранению. К числу расстройств влечений у психопатов и больных эпилепсией он относит бессмысленные путешествия и запои.

В целом же, как и J.H. Jackson [3, 4] в иерархической модели психических функций, Е. Краепелин отмечает, что при разрушении высших функций психики нижележащие слои получают самостоятельность. При «шизофренных» расстройствах речь идет об утрате целенаправленной воли и «внутренней связи волевых проявлений». Согласно Е. Краепелин, эти проявления сильнее всего выражены при шизофрении; к этой же группе он относит манерность, состоящую в своеобразии движений с прерыванием их обычного хода и их стереотипии. При этом Е. Краепелин отмечает, что и детям свойственна склонность к однообразному повторению одних и тех же движений, а основополагающее значение ритма присуще многим видам деятельности человека. По Е. Краепелин [8], подобным же образом можно толковать и автоматическую подчиняемость приказам и негативизм, которые можно свести к двум противоположным основным стремлениям «в развитии воли»: отдаче во власть внешних влияний и их отклонению, при этом первоначально выбор между этими двумя возможностями определяют влечения, а позже воля на опыте обучается отличать поощряющие и враждебные влияния. Когда «воля» отключается

в гипнотическом состоянии, можно наблюдать игру переходов от застывшего сопротивления до безвольного подчинения. Движения больных шизофренией, их слова, рисунки, мимика отличаются манерностью и стереотипиями, часто сопровождаемыми созданием новых средств выражения со стремлением — как и у детей в игре слов — к передаче собственных психических процессов. Е. Краепелин подчеркивает, что шизофренные формы проявлений не ограничиваются собственно dementia praecox, они встречаются как при дегенеративных процессах в нервной системе: прогрессивном параличе и старческом слабоумии, так и в состояниях без повреждения мозгового вещества. Даже у здорового ребенка можно увидеть импульсивное отрицание, безвольное подчинение, склонность к однообразному повторению, игровому превращению движений, образованию новых слов, то же происходит в речевых и мыслительных «соскальзываниях» в состоянии сновидения. Это указывает на то, что другие, «нешизофренные» излечимые заболевания в определенных обстоятельствах могут принимать форму шизофренных.

В определенной связи с шизофренными, согласно Е. Краепелин [8], находится форма «вербального галлюциноза» в виде речи и диалогов. Эта форма чаще всего встречается при шизофренных и парафренных заболеваниях, а также при алкогольном галлюцинозе, кокаиновых психозах и при некоторых видах сифилитического поражения нервной системы, при бреде преследования у тугоухих и заключенных. Однообразие слуховых обманов при совершенно разных заболеваниях, по мнению Е. Краепелин, свидетельствует о влиянии на них общечеловеческих опасений и желаний. «Голоса обычно принадлежат невидимым преследователям или защитникам, дьявольским или небесным силам, тайным любовникам, так что у вербального галлюциноза существует тесная связь с параноидными мыслительными построениями» [8].

Разрушительные болезненные процессы, такие как артериосклероз, сифилис мозга, энцефалит, прогрессивный паралич приводят преимущественно к явлениям «выпадения» психических функций. Хотя при этих заболеваниях, в зависимости от разницы в распространении патологических изменений, наблюдаются и явления раздражения мозга: состояния возбуждения, судороги, и маниакально-депрессивные, и кататоноподобные картины, т.е. вызываются как «эмоциональные», так и шизофренные формы симптомов. К энцефалопатическим формам психических расстройств Е. Краепелин относит заполнение выпадений из памяти выдумками из обыденной жизни, застревание на одних и тех же мыслях, словах, поступках; навязчивые, ритмичные плач и смех; «вернувшийся» из раннего детства сосательный рефлекс; атетоз, напоминающий игровые движения пальцев у маленьких детей. Парапрактические и парафазические «соскальзывания» энцефалопатического регистра Е. Краепелин [8] сравнивает с первыми попытками действовать и говорить

у ребенка. При этом, по Е. Краепелин, энцефалопатический регистр лежит в еще более глубоком слое, чем шизофренный.

Следующую, олигофренную форму выражения третьей группы регистров — задержку психического развития — Е. Краепелин располагает рядом с энцефалопатической. При олигофренной форме наблюдаются проявления низшей ступени развития, многочисленные импульсивные действия, напоминающие древние животные привычки: обгрызание ногтей, ритмичные прыжки, удары, хлопки в ладоши, скрежетание зубами и пр. При этом аналогичные ритмичные движения встречаются и при шизофрении. «Спазмодическая» форма проявлений подразумевает эпилептоидные судороги, которые способны развиваться при тяжелом алкоголизме, отравлениях, инфекциях, генуинной эпилепсии. При «мягких» (milden) формах спазмодического регистра может не наблюдаться потери сознания, а приступы судорог могут сочетаться или заменяться импульсивными поступками и сумеречными состояниями. Спазмодические сумеречные состояния (эпилептоидные) имеют большое сходство с эмоционально обусловленными истерическими, а присущие *Epilepsia procursiva* и *rotatoria* импульсивные движения (пароксизмальный бег вперед и вращение на месте) в оценке Е. Краепелин [8] напоминают кататонические расстройства.

Расстройства первой группы — делириантные (с помрачением сознания), параноидные (к «параноидному» регистру, по Е. Краепелин, относятся и психопатологические расстройства при параноидной шизофрении), «болезненные проявления чувств», истерические формы и расстройства влечений — не такие глубокие — могут сочетаться между собой и с расстройствами шизофренной группы, но не с расстройствами третьей группы. Напротив, расстройства третьей группы часто или даже регулярно сопровождаются расстройствами из двух первых групп. Во второй, шизофренной, группе могут ожидать «примеси» из расстройств первой и третьей группы «регистров». При психических заболеваниях из первой группы регистров знаки глубокого страдания мозга отсутствуют. Напротив, согласно Е. Краепелин, страдания, обуславливающие третью группу регистров, часто сопровождаются расстройствами из первой группы регистров. Шизофрения при этом занимает «срединную» позицию, с одной стороны, с ее делириантными, параноидными, эмоциональными, истерическими формами и расстройством влечений, с другой — с судорожными приступами, ритмическими движениями и речевой спутанностью.

Е. Краепелин [8] подчеркивает, что в психиатрии все попытки найти клинические признаки отличий истерических и эпилептических приступов потерпели неудачу, что «вид» приступа не позволяет судить о его сущности, и утверждает, что при обеих болезнях истерические и эпилептические приступы могут возникать у одного и того же больного, истерия иногда переходит в эпилептические формы проявления,

а у эпилептика нередко развиваются истерические расстройства. Решение о сущности подлежащего болезненного процесса должно приниматься по другим признакам: из картины общего психического статуса и отклонений в обмене веществ. Возможно, таким же путем следует идти для надежной дифференцировки маниакально-депрессивного расстройства и dementia praecox. При этом Е. Краепелин говорит о существовании «довольно широкой области» в дифференциальном диагнозе, когда всякий отличительный признак оказывается несостоятельным вследствие его неоднозначной отчетливости и ненадежности. Это клиническое впечатление классик психиатрии объясняет тем, что эмоциональные и шизофренные формы проявлений психического расстройства представляют собой не выражение определенных болезненных процессов, а только области нашей личности, в которых эти болезненные процессы разыгрываются.

При сопоставлении модели «регистров» Е. Краепелин с моделью «кругов» А.В. Снежневского наблюдается ряд существенных различий. Так, у А.В. Снежневского самые поверхностные «позитивные» круги — это астенический и аффективный, за которыми идут невротические и паранойяльные, при этом более глубоко расположенные синдромы помрачения сознания (за исключением онейроидного) оказываются присущи лишь экзогенным психозам, но не шизофрении, у Е. Краепелин синдромы помрачения сознания — «делириантные», включая и сноподобные, относятся к первой, более поверхностной группе «регистров», куда входят также параноидные, эмоциональные, истерические синдромы и расстройства влечений. В модели Е. Краепелин все расстройства из первой группы могут в разных модификациях сочетаться между собой, а также с явлениями из шизофренной, средней группы (шизофреноподобные состояния), а при шизофрении — при преимущественном участии «среднего» регистра: кататонических явлений, стереотипий, манерности, неологизмов, вербального галлюциноза — сопровождаться другими «проявлениями болезни», симптоматикой из первого (куда у Е. Краепелин входит параноидный синдром) и третьего, самого глубокого регистра. При этом Е. Краепелин большинству приводимых им общепатологических синдромов находит аналоги в нормальной психике, в поведении ребенка, обычаях первобытных народов, призывая так же искать понимание общепсихопатологических синдромов в поведении животных. Этот подход сравнительной психиатрии Е. Краепелин'a лег в основу современной эволюционной психиатрии и психологии, в концепциях которых стали доминировать уже другие, «модульные», называемые также «вертикальными», модели функционирования психики. Первоначально наиболее влиятельной из модульных моделей, в русле исторических традиций «факультетской» психологии, оказалась «модульная модель организации перцепции, когниции и действий» американского психолингвиста и философа J. Fodor [23].

С точки зрения J. Fodor [23], древнегреческого философа Платона [24–26] можно считать основоположником «слоевой» (или «горизонтальной») концепции психики, а немецкого врача F. Gall [27–32] — основоположником «модулярной» (или «вертикальной») модели и создателем доктрины «функциональной внутримозговой локализации» [33]. Еще R. Descartes [34], хотя и постулировал унитарность психики и ее уникальность для человека [35–37], отмечал, что внутренняя психологическая структура различна и существуют «врожденные» идеи [23]. F. Gall [27–32] утверждал, что способности и склонности человека и животных находятся в различных отделах мозга, они относительно независимы друг от друга, и 19 из 27 выделяемых F. Gall «способностей и склонностей» (faculties) человек разделяет с животными [33, 37]. Через два столетия интерес к доктрине дискретных психических «способностей» оживился благодаря американскому лингвисту N. Chomsky [38], выдвинувшему концепцию различных психических способностей (mental faculties): когниции, восприятия, различных видов памяти (языковой, память на числа и проч.), названных им «психическими органами» по аналогии с существующими различными соматическими системами: визуальной, моторной координации, планирования и др., и разработавшему оригинальную теорию развития языковых навыков на основе врожденных мозговых структур: «существуют истины, которые человек прирожденно усваивает».

J. Fodor [23], обращаясь к традиционно выделяемой «способности к суждению», определяет ее как распознавание идентичности и различий в психическом содержимом, при этом категоризация текущих сенсорных данных требует сравнения с информацией из памяти. Способность к суждению может проявляться в отношении эстетических, научных, моральных, практических проблем, и при иерархическом «горизонтальном» подходе — это будет все та же самая способность к суждению. Платоновский «горизонтальный» подход к способностям памяти в запоминании лиц и тонов также не находит в них «специфичности». Как утверждает J. Fodor [23], F. Gall противопоставил «модульный» («вертикальный») подход платоновскому: F. Gall исходил из того, что психические механизмы, задействованные в одной «способности», отличны от тех, что действуют в другой. Отталкиваясь от представлений F. Gall, J. Fodor [23] постулирует ряд свойств «модулярных» способностей: 1) они специфичны для стимулов из определенной области; 2) генетически детерминированы; 3) связаны с определенными невральными структурами (это положение F. Gall в дальнейшем развивали С. Wernicke [39] и P. Broca [40]) и 4) являются «вычислительно» автономными. На основе этих четырех свойств J. Fodor [23] вводит понятие «когнитивного модуля» и говорит о когнитивной психической системе как организованной «модулярно», полагая для модуля типичной «информационную инкапсуляцию». Таким образом, психические когнитивные «модули», согласно J. Fodor [23], обладают определенной локализацией,

врожденной «специализацией», «запрограммированностью» и не являются «комплексными» (assembled) (между ними нет «горизонтальных» ассоциативных связей). Также «модули» недоступны для осознания и отличаются различной скоростью. При этом J. Fodor не исключает, что в психике человека существуют также когнитивные системы, организованные немодулярно (т.е. действующие по «горизонтальному» ассоциативному принципу). И именно в понимании «немодулярных» когнитивных процессов, например, таких «центральных» процессов как мышление или фиксация верования, по J. Fodor, когнитивные науки не достигли значимого прогресса. Организацию когнитивных психических систем J. Fodor сопоставляет со структурой компьютера (основная «трихотомия» — системы ввода информации, система преобразователей и система «центральных процессоров»). При этом системы ввода информации — системы перцепции (визуальная, аудиальная) — соответствуют представлениям F. Gall и являются «модулярными». Последующие концепции «модулярной» организации психики в «эволюционной» психологии и психиатрии стали постепенно видоизменять понятие модуля J. Fodor. Так, например, в одной из концепций «массивной модулярности» «архитектуры» психики P. Carruther [41] модуль уже не предполагает «информационной инкапсуляции». Модель P. Carruther, как и модель J. Fodor, также сопоставима с моделями «искусственного интеллекта», и определяется тезисом автора о существовании в психике многих функционально изолированных «процессорных» систем, которые располагают многочисленными связями «ввода» и «вывода» информации с другими системами. Если «эволюционные» психологи [42] делают акцент на том, что естественный отбор обусловил развитие множественных врожденно заложенных когнитивных систем, то представители когнитивного направления [43] настаивают на формировании модулей в процессе обучения. Одним из весомых аргументов в пользу «модульной» организации психики человека в эволюционной психологии является биологический: свидетельства о «модульной» организации деятельности мозга у животных (с учетом того, что эволюция обычно консервативна, сохраняя и лишь модифицируя уже существующие структуры).

Некоторые «эволюционисты» исходят из того, что «архитектура» [41] системы перцепции, желаний, «верования», планирования и моторного контроля присутствует уже у насекомых и практически у всех животных, обладающих центральной нервной системой, при этом считая достаточным для признания наличия «верований» и «желаний» саму возможность интерпретировать систему как ими располагающую.

«Когнитивисты» подобную архитектуру «желаний» и «верований» у насекомых обычно не признают. Так, например, визуальная система содержит множество «субмодулей» со специфическими функциями, относительно независимыми друг от друга. У человека обнаружено существование двух функционально

различных больших визуальных систем. Одна из них локализована в височных долях мозга и связана с узнаванием объектов, формированием памяти и планированием действий. Другая расположена в теменных областях и связана с непосредственным («онлайн») визуальным управлением движений [44, 45], при этом предполагается существование аналогичных систем у всех млекопитающих.

С точки зрения «эволюционных» психологов [46–48] не только «периферические» системы, т.е. видение, восприятие, являются модулярными, но и многие мозговые системы «обработки информации» также являются модулярными. «Центральные» процессы суждения и принятия решения в понятии «модуля» включают в качестве основной характеристики «функциональную специализацию», в то же время из модуля исчезают не только «инкапсуляция», но и «автоматизм» (концепции «массивной модулярности» [41, 46–48]). Существуют «модульные» (в отличие от концепций «развития») «теории чужой ментальности» (модель психического; theory of mind, или ToM) [49], используемые для объяснения психопатологических расстройств, в том числе при шизофрении [50]. Под «теорией чужой ментальности» понимается способность предсказывать, интерпретировать и объяснять поведение других людей в терминах предполагаемого присущего им психического (ментального) состояния [49]; подобное умение распознавать людские намерения и эмоции также определяется как «mentalizing» («ментализация»). «Теория ментальности» представляет собой врожденную, инкапсулированную, специфичную для определенных стимулов и области мозга часть «когнитивной архитектуры» [49]. Так, например, C.D. Frith [51] выдвинул концепцию о том, что пациентам с параноидной шизофренией свойственен меньший дефицит в модуле «чужой ментальности», чем пациентам с аутизмом (существующему с детства), поскольку у пациентов с параноидным бредом нет проблем с приписыванием интенций другим людям, проблема состоит в неверных интенциях, и им может быть свойственно даже «гиперментализация».

В концепции «эволюционных» психиатров A. Stevens и J. Price [15] две базисные «архетипические потребности» — потребность в привязанности и потребность в статусе. Психопатологические расстройства развиваются при неудовлетворении этих потребностей, т.е. их также можно рассматривать как функциональные модули. Поскольку, согласно A. Stevens и J. Price [15], депрессия соответствует универсальной тактике млекопитающих к подчинению (пассивная адаптация к более низкому рангу позволяет избежать атак со стороны более властных индивидуумов), а мания — тактике доминанции (мания представляет собой производное от переживания «быть доминантным и обожаемым», депрессия — «быть подчиненным и непривлекательным»), речь идет о фрустрация этих модулей в области «членства в группе», приводящей к аффективным заболеваниям. Если же главной

является область «исключения из группы» («расстройства пространства»), то речь идет уже о расстройствах шизофренического спектра. Согласно M. Bruene [19], симптоматика кататонической шизофрении, включая негативизм и «восковую гибкость», также отражает проблемы в системе «доминанция» (подчинение, или «ранговая» система), а параноидные симптомы отражают дискордантность в системе кооперации и доверия.

Учитывая многообразие вышеперечисленных «модульных», или «вертикальных», моделей психики, созданных в концепциях современной эволюционной психологии и психиатрии, в заключение также подчеркнем, что «горизонтальные» общепсихопатологические «круги» A.B. Снежневского [1, 2], «уровни» J.H. Jackson [3], «луковица» K. Jaspers [6] и «регистры» E. Kraepelin [8] обладают не только принципиальным сходством — слоевым построением с последовательным нарастанием тяжести и сложности психопатологической симптоматики с продвижением на более глубокий уровень, — но и рядом различий. Так, например, в наиболее простой «иерархической» «горизонтальной» модели «луковицы» K. Jaspers [6] нет разделения на негативные и позитивные синдромы, самыми поверхностными «слоями» являются психастенический и истерический, вслед за которыми следуют более глубокие аффективный, шизофренический и психоорганический, отсутствует описание соотношения психопатологических синдромов и нозологических единиц. Модель J.H. Jackson [3] четырех уровней «диссолюции» психики учитывает подразделение симптомов на «негативные» и «позитивные», но психопатологическое «содержание» уровней «диссолюции» J.H. Jackson описывает отрывочно, у него отсутствуют отдельные схемы для развития негативных симптомов, к которым он относит «дефекты перцепции, снижение силы рассуждения, ухудшение адаптации к настоящему окружению и потерю “тонких” эмоций», так и позитивных («иллюзии, бред, экстравагантное поведение, аномальные эмоциональные состояния»). Отталкиваясь от идеи J.H. Jackson [3] о необходимом сочетании в любом психическом расстройстве негативной и позитивной симптоматики, A.B. Снежневский [1, 2] в созданной им модели «кругов» представляет полную, законченную структуру общепсихопатологических как позитивных, так и негативных синдромов, и их соотношение с известными нозологическими единицами психических расстройств. При этом описание A.B. Снежневским негативных психопатологических синдромов отличается от вышеприведенных негативных симптомов по J.H. Jackson: так, например, A.B. Снежневский относит к «негативным» симптомам такие феномены, как «субъективно осознаваемую измененность “Я”» и «объективно определяемую измененность личности».

Наиболее завершенной, как и модель «кругов» A.B. Снежневского [1, 2], выглядит модель «регистров органа» E. Kraepelin [8]. Однако E. Kraepelin не использует в систематизации психопатологических синдромов,

в отличие от А.В. Снежневского и Ж.Н. Jackson, дифференциации на негативные и позитивные симптомы, в первой группе более «легких» регистров у Е. Краепелин, в отличие от А.В. Снежневского, оказываются не только аффективные и невротические синдромы, но и бредовые, и синдромы помрачения сознания. При этом при шизофрении, по Е. Краепелин [8], встречается не только психопатологическая симптоматика из второй и первой группы регистров, но и из третьей, более тяжелой, присущей органическим психическим расстройствам, а симптоматика из второй группы регистров («шизофренных») может наблюдаться при психических расстройствах, соотносящихся с психопатологическими синдромами первой группы регистров, тогда уже определяющимися как «шизофреноподобные». Таким образом, модель «регистров» Е. Краепелин [8] от «иерархических» принципов построения делает шаг в сторону «модулярной» модели, что отражает в целом во многом «синкретический» подход Е. Краепелин к оценке психической патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Снежневский АВ. О нозологии психических расстройств. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1975;75(1):138–143. Snezhnevskij AV. O nozologii psihicheskikh rasstrojstv [About the nosology of mental disorders]. *Zhurnal Nevropatologii i Psihiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1975;75(1):138–143. (In Russ.).
2. Снежневский АВ. Общая психиатрия. Клиническая психопатология. В кн.: *Руководство по психиатрии в двух томах* (под ред. А.В. Снежневского). Т. 1. М.: Медицина, 1983:5–97. Snezhnevskij AV. Obshhaja psihiiatrija. Klinicheskaja psihopatologija. [General Psychiatry. Clinical Psychopathology]. V kn.: *Rukovodstvo po psihiiatrii v dvuh tomah* (pod red. A.V. Snezhnevskogo). Т. 1. М.: Medicina, 1983:5–97. (In Russ.).
3. Jackson J. Hughlings. Classic Text No. 47. The factors of insanities (1894). *History of Psychiatry*. 2001;12(47 Pt 3):360–373. doi: [10.1177/0957154x0101204705](https://doi.org/10.1177/0957154x0101204705)
4. Jackson J. Hughlings. The Hughlings Jackson Lecture on the relations of different divisions of the central nervous system to one another and to the parts of the body. *The Lancet*. 1898;8:79–87.
5. Гуревич МО, Серейский МЯ. Учебник психиатрии. 5-е изд., значительно переработанное. М.: Государственное издательство медицинской литературы «Медгиз», 1946. Gurevich M.O., Serejskij M.Ja. Uchebnik psihiiatrii [Textbook of Psychiatry]. 5-e izd., znachitel'no pererabotannoe. М.: Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury "Medgiz", 1946. (In Russ.).
6. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Ein Leitfaden fuer Studierende, Aerzte und Psychologen. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1913.
7. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie fuer Studierende, Aerzte und Psychologen. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1924.
8. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1920;62:1–29. doi: [10.1177/0957154X9200301208](https://doi.org/10.1177/0957154X9200301208)
9. Пятницкий НЮ. Номиналистические аспекты клинической психопатологии: понятия диатеза и «дегенеративного помешательства» (концепции Н. Maudsley и К. Jaspers). *Психическое здоровье*. 2013;9:84–90. Pyatnitskiy NYu. Nominalistic aspects of clinical psychopathology: the concepts of diathesis and "degenerative insanity" (Н. Maudsley's and К. Jaspers' concepts). *Psihicheskoe zdorov'e*. 2013;9:84–90. (In Russ.).
10. Пятницкий НЮ. Психические признаки предрасположенности к функциональным психическим расстройствам. Кн. II. Эволюция концепций от Е. Краепелин до Е. Kretschmer. М.: РУСАЙНС, 2020. Pyatnitskiy NYu. Psihicheskie priznaki predispozicii k funkcional'nym psihicheskim rasstrojstvam. Кн. II. Jevoljucija koncepcij ot E. Kraepelin do E. Kretschmer [Mental signs of predisposition to the functional mental disorders. Book II. Evolution of the concepts from E. Kraepelin to E. Kretschmer]. М.: RUSAJNS, 2020. (In Russ.).
11. Hoche A. The Significance of Symptom Complexes in Psychiatry (1912). In: *Anthology of German Psychiatric Texts* (edited by H. Sass). World Psychiatric Association: John Wiley & Sons. 2007:138–149.
12. Корнетов АН, Самохвалов ВП, Коробов АА, Корнетов НА. Этология в психиатрии (научный редактор И.Д. Шевчук). Киев: Издательство «Здоровье», 1990. Kornetov AN, Samohvalov VP, Korobov AA, Kornetov NA. Jetologija v psihiiatrii [Ethology in Psychiatry] (nauchnyj redaktor I.D. Shevchuk). Kiev: Izdatel'stvo "Zdorov'e", 1990. (In Russ.).
13. Самохвалов ВП. Эволюционная психиатрия (история души и эволюция безумия). Симферополь: НПФ «Движение»; изд-во и типография «Таврида», 1993. Samohvalov VP. Jevoljucionnaja psihiiatrija (istorija dushi i jevoljucija bezumija). Simferopol': NPF "Dvizhenie"; izda-vo i tipografija "Tavrida", 1993 (In Russ.).
14. McGuire M, Troisi A. Darwinian Psychiatry. New York: Oxford University Press, 1998.
15. Stevens A, Price J. Evolutionary Psychiatry. A new beginning. Second Edition. London; New York: Routledge, Taylor & Francis Group, 2000.
16. Palmer JA, Palmer LK. Evolutionary Psychology. The ultimate origins of human behavior. Boston; London; Toronto; Sydney; Tokyo; Singapore: Allyn and Bacon, 2002.

17. The Handbook of Evolutionary Psychology (Edited by David M. Buss). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2005.
18. Foundations of Evolutionary Psychology (edited by Ch. Crawford, D. Krebs). New York: Lawrence Erlbaum Associates, Taylor & Francis Group, 2008.
19. Bruene M. Textbook of Evolutionary Psychiatry and Psychosomatic Medicine. The origins of Psychopathology. Second Edition. Oxford University Press, 2016.
20. Лоренц К. Так называемое зло. К естественной теории агрессии. Пер. с немец. А. Федорова. Москва: АСТ, печ. 2019.
Lorents K. Tak nazyvaemoe zlo. K estestvennoi teorii agressii. Per. s nemets. A. Fedorova. Moskva: AST, pech. 2019. (In Russ.).
21. Maier-Gross W. Selbstschilderungen der Verwirrtheit: die oneiroide Erlebnisform: psychopathologisch-klinische Untersuchungen. Berlin: Springer, 1924.
22. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. III Band. Klinische Psychiatrie. II. Teil. Achte, vollstaendig umgearbeitete Auflage. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1913:667–1395.
23. Fodor JA. The modularity of Mind. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 1983.
24. Платон. Государство (пер. А.Н. Егунова). В кн.: Платон. Собрание сочинений: в 4 т. Т. 3. Общ. ред. А.Ф. Лосева, В.Ф. Асмуса, А.А. Тахо-Годи. М.: Российская академия наук; Институт философии; изд-во «Мысль», 1994:79–420.
Platon. Gosudarstvo [State] (per. A.N. Egunova). V kn.: Platon. Sobranie sochinenij: v 4 t. T. 3. Obshhaja redakcija A.F. Loseva, V.F. Asmusa, A.A. Taho-Godi. M.: Rossijskaja akademija nauk; Institut Filosofii; izd-vo "Mysl", 1994:79–420. (In Russ.).
25. Платон. Тимей (пер. С.С. Аверинцева). В кн.: Платон. Собрание сочинений: в 4 т. Т. 3. Общ. ред. А.Ф. Лосева, В.Ф. Асмуса, А.А. Тахо-Годи. М.: Российская академия наук; Институт философии; изд-во «Мысль», 1994:421–500.
Platon. Timej (per. S.S. Averinceva). V kn.: Platon. Sobranie sochinenij: v 4 t. T. 3. Obshhaja redakcija A.F. Loseva, V.F. Asmusa, A.A. Taho-Godi. M.: Rossijskaja Akademija Nauk; Institut filosofii; izd-vo "Mysl", 1994:421–500. (In Russ.).
26. Пятницкий НЮ. Психические признаки предрасположенности к функциональным психическим расстройствам. Монография. Кн. III. Эволюция концепций от Е. Kretschmer до П.Б. Ганнушкина. М.: РУСАЙНС, 2021.
Pyatnitskiy NYu. Psihicheskie priznaki predispozicii k funkcional'nyim psihicheskim rasstrojstvam [Mental signs of predisposition to the mental disorders]. Monografija. Kn. III. Jevoljucija koncepcij ot E. Kretschmer do P.B. Gannushkina [Evolution of the concepts from E. Kretschmer to P.B. Gannushkin]. M.: RUSAJNS, 2021 (In Russ.).
27. Gall FJ. On the origin of the moral qualities and intellectual faculties of man, and the conditions of their manifestation. (Translated from the French by L. Winslow.) In six vols. Vol. I. Boston: Marsh, Capen & Lyon, 1835.
28. Gall FJ. On the origin of the moral qualities and intellectual faculties of man, and the conditions of their manifestation. (Translated from the French by L. Winslow.) In six vols. Vol. II. Boston: Marsh, Capen & Lyon, 1835.
29. Gall FJ. The influence of the brain on the form of the head: the difficulties and means of determining the fundamental qualities and faculties, and of discovering the seat of their organs: Exposition of the fundamental qualities and faculties, and their seat, or organology. (Translated from the French by L. Winslow.) In six vols. Vol. III. Boston: Marsh, Capen & Lyon, 1835.
30. Gall FJ. Organology; or; an exposition of the instincts, propensities, sentiments, and talents, or of the moral qualities, and the fundamental intellectual faculties in man and animals, and the seat of their organs. (Translated from the French by L. Winslow.) In six vols. Vol. IV. Boston: Marsh, Capen & Lyon, 1835.
31. Gall FG. On the functions of the brain and each of its parts: with observations of the possibility of determining the instincts, propensities, and talents, or the moral and intellectual dispositions of men and animals, by the configuration of the brain and head. The influence of the brain on the form of the head: the difficulties and means of determining the fundamental qualities and faculties, and of discovering the seat of their organs: exposition of the fundamental qualities and faculties, and their seat, or organology. (Translated from the French by L. Winslow.) In six vols. Vol. V. Boston: Marsh, Capen & Lyon, 1835.
32. Gall FG. On the functions of the brain and each of its parts: with observations of the possibility of determining the instincts, propensities, and talents, or the moral and intellectual dispositions of men and animals, by the configuration of the brain and head. Critical Review of some anatomico-physiological works; with an explanation of a new philosophy of the moral qualities and intellectual faculties. (Translated from the French by L. Winslow.) In six vols. Vol. VI. Boston: Marsh, Capen & Lyon, 1835.
33. Simpson D. Phrenology and the neurosciences: contributions of F.J. Gall and J.G. Spurzheim. *ANZ J Surg.* 2005;75(6):475–482. doi: [10.1111/j.1445-2197.2005.03426.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03426.x) PMID: 15943741.
34. Descartes R. Les Passions de l'ame. 2013 Paris Presses Électroniques de France. ISBN 9791022300568.
35. Пятницкий НЮ. К истокам термина и понятия рефлекса в медицине и психологии: концепция Р. Декарта. *Психическое здоровье.* 2021;6:59–67. doi: [10.25557/2074-014X.2021.06.59-67](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2021.06.59-67)

- Pyatnitskiy NYu. To the origins of the term and notion of reflex in medicine and psychology: the concept of R. Descartes. *Psikhicheskoye zdorovie*. 2021;(6):59–67. (In Russ.). doi: [10.25557/2074-014X.2021.06.59-67](https://doi.org/10.25557/2074-014X.2021.06.59-67)
36. Пятницкий НЮ. К истокам термина и понятия рефлекса в медицине и психологии. М.: РУСАЙНС, 2023. Pyatnitskiy NYu. K istokam termina i ponjatija refleksa v medicine i psihologii [To the origins of the term and notion of reflex in medicine and psychology]. М.: RUSAJNS, 2023. (In Russ.).
37. Eling P, Finger S. Gall and phrenology: New perspectives. *J Hist Neurosci*. 2020;29(1):1–4. doi: [10.1080/0964704X.2019.1695469](https://doi.org/10.1080/0964704X.2019.1695469) Epub 2019 Dec 13. PMID: 31834848.
38. Chomsky N. Rules and representations. Woodridge lectures delivered at Columbia University in November of 1978. Number eleven. New York: Columbia University Press, 1980.
39. Wernicke C. Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. Leipzig: Verlag von Georg Thieme, 1900.
40. Broca P. Sur le principe des localisations cerebrales [Электронный ресурс]. *Bulletin de la Societe d'Anthropologie*. 1861;II:190–204. URL: <https://archive.org/details/bulletinsdelasolOparigoog> (01.12.2014).
41. Carruthers P. The Architecture of the Mind. Massive Modularity and the Flexibility of Thought. Oxford; New York; Auckland; Cape Town; Dar es Salaam; Hong Kong: Clarendon Press, 2006
42. Tooby J, Cosmides L. The psychological foundations of culture. In: The adapted mind. Evolutionary psychology and the generation of culture. (Edited by J.H. Barkow, L. Cosmides, J. Tooby.) New York: Oxford University Press, 1992:19–136.
43. Karniloff-Smith A. Beyond modularity. A developmental perspective on cognitive science. Cambridge: MIT-Press, Bradford Books, 1992.
44. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*. 1992;15(1):20–25. doi: [10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8) PMID: 1374953.
45. Jacob P, Jeannerod M. Ways of seeing. The Scope and Limits of Visual Cognition. New York: Oxford University Press, 2003.
46. Barrett HC, Kurzban R. Modularity in cognition: framing the debate. *Psychol Rev*. 2006;113(3):628–647. doi: [10.1037/0033-295X.113.3.628](https://doi.org/10.1037/0033-295X.113.3.628) PMID: 16802884.
47. Sperber D. The modularity of thought and epidemiology of representations. In: Mapping the Mind: Domain specificity in cognition and culture (Edited by L.A. Hirschfeld & S.A. Gelman). New York: Cambridge University Press, 1994:39–67. doi: [10.1017/cbo9780511752902.003](https://doi.org/10.1017/cbo9780511752902.003)
48. Samuels R. Evolutionary Psychology and the Massive Modulatory Hypothesis. *British Journal for the Philosophy of Science*. 1998;49(4):575–602. doi: [10.1093/bjps/49.4.57](https://doi.org/10.1093/bjps/49.4.57)
49. Scholl BJ, Leslie AM. Modularity, development and «Theory of Mind». *Mind and Language*. 1999;14(1):131–153. doi: [10.1111/1468-0017.0010](https://doi.org/10.1111/1468-0017.0010)
50. Pickup GJ. Relationship between theory of mind and executive function in Schizophrenia: a systematic Review. *Psychopathology*. 2008;41:206–213. doi: [10.1159/000125554](https://doi.org/10.1159/000125554)
51. Frith CD. Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med*. 2004;34(3):385–389. doi: [10.1017/s0033291703001326](https://doi.org/10.1017/s0033291703001326) PMID: 15259823.

Сведения об авторе

Николай Юрьевич Пятницкий, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел медицинской психологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2413-8544>
piatnits09@mail.ru

Information about the author

Nikolay Yu. Pyatnitskiy, Cand. of Sci. (Med.), Leading researcher, Medical Psychology Department, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2413-8544>
piatnits09@mail.ru

Дата поступления 14.03.2023
Received 14.03.2023

Дата рецензирования 23.10.2023
Revised 23.10.2023

Дата принятия 19.12.2023
Accepted for publication 19.12.2023

© Абрамов А.В., Макушкин Е.В., 2024

РАСШИРЕННЫЙ РЕФЕРАТ

УДК 616.899-056.7; 616.899-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

Нарушения нейropsychического развития, обусловленные генетическими дефектами структуры рецепторов глутаматергической системы

Александр Викторович Абрамов^{1,2}, Евгений Вадимович Макушкин^{2,3}¹ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РоссияАвтор для корреспонденции: Александр Викторович Абрамов, dr.aabramov@gmail.com

Резюме

Обоснование: в последние десятилетия происходит активное изучение роли дисфункции глутаматных рецепторов в генезе психических расстройств, неврологической и аутоиммунной патологии, онкологических и иных заболеваний. Ведется разработка лекарственных препаратов, воздействующих на глутаматергические рецепторы. **Цель:** изложить современные представления о вторичных расстройствах нейropsychического развития (согласно кодификации Международной классификации болезней 11-го пересмотра, блок L1-6E60), ассоциированных с генетически обусловленными нарушениями структуры глутаматергических рецепторов. **Материал и методы:** был проведен поиск и анализ описаний случаев нарушенного нейropsychического развития, ассоциированных с генетическими обусловленными дефектами субъединиц ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов в научных библиотеках MEDLINE/Gene database, MEDLINE/PubMed, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), UniProt, ClinGen, eLibrary. **Заключение:** генетически обусловленные нарушения большинства известных ионотропных (GluA, GluN, GluK, GluD) и ряда метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR1, 5, 7) ассоциированы с тяжелыми вариантами расстройств нейropsychического развития с манифестом в младенческом периоде и раннем детстве. Представленные разнообразные симптомы определяют транснозологический подход к диагностике и ведению пациентов, требующий привлечения специалистов в области педиатрии, детской психиатрии, неврологии, генетики и медико-социальной реабилитации.

Ключевые слова: нарушения нейropsychического развития, нарушения интеллектуального развития, расстройства аутистического спектра, глутамат, глутаматные рецепторы, генетика

Для цитирования: Абрамов А.В., Макушкин Е.В. Нарушения нейropsychического развития, обусловленные генетическими дефектами структуры рецепторов глутаматергической системы. *Психиатрия*. 2024;22(1):90–98. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

EXTENDED ABSTRACT

UDC 616.899-056.7; 616.899-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

Neurodevelopmental Disorders Caused by Genetic Defects in Structure of Glutamatergic Receptors

Aleksandr V. Abramov^{1,2}, Evgenii V. Makushkin^{2,3}¹Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russia²Federal State Autonomous Institution "Scientific Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia³FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, RussiaCorresponding author: Aleksandr V. Abramov, dr.aabramov@gmail.com

Summary

Background: the role of glutamate receptor dysfunction in mental disorders, neurological, autoimmune, and oncological pathology has been intensively investigated in the past decade. The development of drugs that target glutamatergic receptors has also been a focus of research. The aim was to describe modern concepts of neurodevelopmental disorders (according to the International Classification of Diseases 11th revision, L1-6A0) that are associated with genetically induced alterations of the structure of glutamatergic receptors. **Material and method:** a search for descriptions of cases with impaired neuropsychiatric development associated with genetic defects of ionotropic and metabotropic glutamate receptor subunits was performed in the MEDLINE/Gene database, MEDLINE/PubMed scientific library, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), UniProt, ClinGen and eLibrary. Genetically induced structural abnormalities of most known ionotropic (GluA, GluN, GluK, GluD) and a number of metabotropic glutamate receptors (mGluR1, 5, 7) are associated with severe variants of neuropsychiatric disorders that manifest in infancy and early childhood. **Conclusion:** the considerable variation in the clinical presentation of these cases demands

a transnosological approach to diagnosis and management of patients, under cooperation of specialists in pediatrics, child psychiatry, neurology, genetics, and medical and social rehabilitation.

Keywords: neurodevelopmental disorders, intellectual development disorders, autism spectrum disorders, glutamate, glutamate receptors, genetics

For citation: Abramov A.V., Makushkin E.V. Neurodevelopmental Disorders Caused by Genetic Defects in Structure of Glutamatergic Receptors. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):90–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения нейropsychического развития, согласно кодификации Международной классификации болезней 11-го пересмотра, отнесены в блок L1-6A0 и включают в себя нарушения развития интеллекта (6A-00), речи (6A-01), координации движений, учебных навыков (6A03), расстройства аутистического спектра (6A02), расстройство стереотипных движений (6A04) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (6A05). Расстройства нейropsychического развития, обусловленные уточненными причинами (например, аутистические проявления при синдроме Ретта и др.) рекомендовано кодировать в блоке 6E60 — вторичные нарушения нейropsychического развития [1].

Результаты ряда исследований обосновывают важную роль своевременной экспрессии рецепторов глутаматергической сигнальной системы в процессе нейроонтогенетического развития [2–9].

Как известно, глутамат (или глутаминовая аминокислота) является главным возбуждающим нейромедиатором нервной системы. В синтезе, распаде и обратном захвате глутамата из синаптической области вовлечены глиальные клетки. Перед высвобождением из пресинаптического окончания глутамат хранится в пресинаптических пузырьках. Транспорт глутамата из области синаптического контакта опосредован транспортером возбуждающих аминокислот. В клетках глии происходит распад глутамата под действием фермента глутаминсинтетазы до глутаминна, который покидает глиальную клетку при участии транспортера нейтральных аминокислот (specific neutral amino acid transporter, SNAT) и/или с помощью переносчика аланина, серина и цистеина. Из межклеточного пространства глутамин при помощи SNAT переносится внутрь нейрона, где под действием митохондриального фермента глутаминазы превращается в глутамат и транспортируется в синаптические пузырьки при участии везикулярного транспортера глутамата [10]. Глутамат в пресинаптическом окончании в митохондриях обратимо синтезируется при аэробном окислении глюкозы из альфа-кетоглутарата, превращаясь под действием глутаматдекарбоксилазы в гамма-аминомасляную кислоту, являющуюся одним из основных тормозных медиаторов [11].

Доказано, что глутамат взаимодействует с двумя принципиально отличными классами рецепторов — ионотропными глутаматными рецепторами (ionotropic glutamate receptors, iGluR) и связанными

с G-белком метаботропными глутаматными рецепторами (metabotropic glutamate receptors, mGluR).

Исходя из активирующего рецепторы вещества и генетической гомологии, iGluR подразделяются на четыре подтипа: альфа-амино-2-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-пропионово́й кислоты (AMPA, GluA) рецепторы, N-метил-D-аспартат (НМДА, NMDA-)рецепторы, каинатные рецепторы (GluK), дельта-рецепторы (D-рецепторы). iGluR представляют собой тетрамерные белковые комплексы, обеспечивающие быстрый трансмембранный катионный транспорт на постсинаптической мембране.

Рецепторные комплексы образованы из белковых субъединиц, соотношение которых определяет классификацию внутри групп iGluR и mGluR и особенности работы рецептора. Исходя из идентичности или различия в субъединицах рецепторы подразделяются на гомо- и гетеромеры. AMPA-рецепторы представлены гомо- и гетеромерными комплексами, состоящими из четырех субъединиц (наиболее часто в состав включена GluA2 субъединица). NMDA-рецепторы имеют гетеромерную структуру, включающую две субъединицы GluN1 и комбинацию из двух GluN2A-D и/или GluN3A-B. GluK-рецепторы имеют гомо- и гетеромерную структуру и содержат пять субъединиц. Субъединицы 1–3 могут формировать гомомеры, могут комбинироваться с субъединицами 4–5 и формировать функциональные гетеромеры. D-рецепторы включают две субъединицы и формируют гомомеры [12–14]. До настоящего момента неизвестно, формируют ли D-рецепторы ионные каналы, несмотря на схожесть в их молекулярной структуре с остальными iGluR [15–17]. Исходя из генетической гомологии, селективности лигандов, функций mGluR подразделяются на три группы: 1-я группа (mGluR 1 и 5), 2-я группа (mGluR 2 и 3), 3-я группа (mGluR 4, 6–8).

Функционирование рецепторов зависит также от варианта сплайс-изоформы субъединицы, посттрансляционных изменений, дополнительных единиц, обеспечивающих их транспорт к синапсу из эндоплазматического ретикулума, передачу сигнала, десенситизацию [14, 19–22]. Экспрессия глутаматергических рецепторов переменна от пола и возраста, широко представлена в различных отделах центральной и периферической нервной системы и в иных системах органов (иммунная, эндокринная, половая и др.) [14].

Цель: изложить имеющуюся в научной литературе информацию о генетически обусловленных расстройствах нейropsychического развития, ассоциированных с нарушениями структуры метаботропных и ионотропных глутаматергических рецепторов.

Таблица 1. Количественные данные о вариантах мутаций в генах рецепторов к глутамату с вероятной клинической значимостью (база UniProt)

Table 1 Qualitative data about mutation variants in genes of glutamate receptors with probable clinical significance (base UniProt)

Рецептор или субъединица/Рецептор or subunit	Мутация/Mutation					
	Миссенс/Missense	Делеция/Ddeletion	Дупликация/Duplication	Инсерция/Insertion	Микросателлитная/Microsatellite	Нонсенс/Nonsense
GLUN2A	290	14	5	3	3	16
GLUN2B	289	10	4	0	5	22
GLUN1	110	5	2	1	1	2
GluA3	35	0	0	0	0	1
GLUN2D	29	0	0	0	0	0
GluA2	22	1	0	0	0	0
GLUK2	16	0	0	0	0	2
mGluR1	15	1	2	0	0	0
GluA4	13	0	0	0	0	1
GLUD2	11	0	0	0	0	2
mGluR7	6	3	0	0	0	2
GluA1	4	1	0	0	0	0
GLUN3B	2	0	0	0	0	0
mGluR5	1	0	0	0	0	0

Материал и методы: по ключевым словам «нарушения нейropsychического развития», «нарушения интеллектуального развития», «расстройства аутистического спектра», «глутамат», «глутаматные рецепторы», «генетика» в научных библиотеках MEDLINE/Gene database, MEDLINE/PubMed, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), eLibrary проведен поиск описаний нарушения нейropsychического развития, ассоциированного с генетическими обусловленными дефектами субъединиц ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 суммирована информация OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, постоянно обновляемого каталога человеческих генов, генетических нарушений и признаков с особым акцентом на отношения ген–фенотип) о нейроонтогенетических нарушениях, связанных с дефектами в структуре метаботропных и ионотропных глутаматных рецепторов, полученная при анализе базы UniProt (The Universal Protein knowledgebase) о выявленном к настоящему времени количестве и вариантах мутаций с вероятной клинической значимостью.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры метаботропных глутаматных рецепторов

Нарушения структуры mGluR1 ассоциированы с дефектами моторного развития — врожденными мозжечковыми атаксиями, с манифестацией расстройства в раннем детстве [23]. При этом имеются данные

о различных вариантах динамики развития интеллекта в зависимости от выявленной мутации [24].

Миссенс-мутацию по типу замены нуклеотидов в гене, кодирующем mGluR5, ассоциируют с расстройством аутистического спектра (UniProt). В исследованиях указывается на ассоциацию измененной экспрессии mGluR5 в различных регионах ЦНС с патогенезом синдрома ломкой X-хромосомы [25–28]. Взаимосвязь выраженности нарушений и объема мутации отражается в количестве повторов триплета азотистых оснований ЦГГ в промоторном регионе гена FMR1: < 24 соответствует низкому значению, 24–42 — норме, 42–54 — «серой зоне», 55–200 — премутации или носительству (клинически отмечаются тремор, атаксия, первичные нарушения в яичниках), > 200 повторов соответствуют полной мутации [58–62]. Следует отметить, что изменение в генах в данном случае не затрагивает гены, кодирующие рецептор mGluR5.

Нарушения структуры mGluR7 связывают с синдромом, включающим эпилепсию, нарушения моторного и интеллектуального развития, микроцефалию и корковую атрофию (OMIM: 618922) [29].

При анализе информации по нарушениям структуры генов метаботропных рецепторов 2-го, 3-го, 4-го, 6-го, 8-го типов не выявлено вариантов с высокой вероятностью клинической значимости в отношении нарушений нейropsychического развития. Генетические дефекты рецепторов метаботропных рецепторов 6-го типа ассоциированы с аутосомно-рецессивной формой врожденной ночной слепоты (болезнью Oguchi). В то же время следует отметить, что метаботропные рецепторы изучаются в патогенезе широкого спектра психических расстройств, включая шизофрению,

аффективные, нейрокогнитивные расстройства, расстройства, связанные со стрессом, с тревогой и страхом, а также расстройства телесных ощущений. Ведется разработка лекарственных препаратов с направленным влиянием на эту группу рецепторов.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры AMPA-рецепторов

Клиническая картина нарушения нейropsychического развития, связанного с дефектами GluA1 субъединицы AMPA-рецептора, представлена различной по степени выраженности ретардацией интеллектуального развития с началом проявлений в раннем детстве. Дополнительно могут иметь место расстройства аутистического спектра, СДВГ, нарушения сна. Отклонений в картине MPT головного мозга не выявлено (OMIM: 619927; 619931) [30].

Связанное с дефектами субъединицы GluA2 AMPA-рецептора нарушение нейropsychического развития наиболее часто представлено задержкой речевого развития и/или интеллекта, PAC, СДВГ, тонико-клоническими судорожными припадками. В нескольких случаях описан феномен регресса развития (OMIM: 618917) [31].

Нарушение нейropsychического развития, связанное с дефектами субъединицы GluA3 AMPA-рецептора. X-цепленное нарушение интеллектуального развития. Клиническая картина включает в себя нарушения интеллектуального развития различной степени выраженности, расстройства аутистического спектра, ауто- и гетероагрессивное поведение, эпилептические припадки, краниофациальные аномалии, астенический тип телосложения, мышечная слабость, гипорефлексия. Явные признаки задержки моторного, речевого и интеллектуального развития с младенчества или раннего детства (OMIM: 300699) [32–34].

Нарушение нейropsychического развития, связанное с дефектами субъединицы GluA4 AMPA-рецептора. Явные признаки задержки моторного, речевого и интеллектуального развития с младенчества или раннего детства. Клиническая картина включает в себя нарушение интеллектуального развития различной степени (от легкой до глубокой), агрессивное поведение, мышечный гипертонус в раннем детстве с постепенным формированием спастических проявлений и изменением походки (OMIM: 617864) [35].

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры NMDA-рецепторов

Эти отклонения обусловлены дефектами субъединиц GluN1, GluN2B, GluN-2D NMDA-рецепторов и GRIN-1 и GRIN-2B, GRIN-2D ассоциированным с задержкой нейropsychического развития.

Клиническая картина представлена нарушением развития интеллекта — от легкой до тяжелой степени. Явные признаки задержки моторного, речевого и интеллектуального развития с младенчества или раннего детства. Одновременно могут отмечаться: мышечная гипотония или спастические проявления; дистония, дискинезии, гиперкинезы; PAC, эпилепсия,

микроцефалия; корковая слепота; изменения картины MPT (OMIM: 614254; 617820; 616139; 613970; 617162) [36–39].

GRIN1 ассоциированная эпилептическая энцефалопатия развития характеризуется ранним манифестом эпилептических припадков в первые дни и месяцы жизни, выраженными нарушениями нейropsychического развития (OMIM: 619814) [40].

Дефекты субъединицы GluN2A NMDA-рецептора лежат в основе синдрома Ландау–Клеффнера. Состояние характеризуется регрессом речевого развития (рецептивной и/или экспрессивной речи) и эпилептическими пароксизмами. Более ранний манифест нарушений ассоциирован с худшим прогнозом (OMIM: 245570) [41–45].

Онтогенетическая экспрессия субъединиц GluN2C, GluN3A, GluN2B более интенсивна в постнатальном периоде [14]. В базу UniProt включены два случая миссенс-мутаций в гене субъединицы GluN2B с неоднозначной клинической значимостью в отношении нарушения нейropsychического развития. В литературе имеются указания на ассоциацию нарушений этих субъединиц с иными вариантами психической патологии.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры каинатных рецепторов

C.R. Haldeman-Englert и соавт. описали задержку речевого развития, двигательную гиперактивность, аутистические черты в поведении у 7-летнего мальчика с дефектами субъединицы GluK1 каинатного рецептора и комплексной мутацией: интерстициальной делецией 21q21.1–q21.3 и транслокацией участков 6-й и 10-й хромосомы. Делеция затрагивала регион гена GRIK1, кодирующего субъединицу GluK1 каинатного рецептора [46].

Дефекты субъединицы GluK2 каинатного рецептора приводят к аутосомно-рецессивному нарушению развития интеллекта, с проявлениями дефицитарного онтогенеза от легкой до тяжелой степени. В некоторых описаниях отмечены хорошо контролируемые судорожные припадки, миоклонус мышц, дистония, тремор (OMIM: 611092) [47–49].

Проявившееся с раннего детства нарушение интеллектуального, моторного и речевого развития, нарушения питания описаны Т. Takeouchi и соавт. у 8-летней девочки с дефектами субъединицы GluK3 каинатного рецептора и микроделецией в области 1p34.3, кодирующей рецептор GluK3 [50].

Нарушения в гене GRIK4 описаны B.S. Pickard с соавт. у пациентки, имеющей дефекты субъединицы GluK4 каинатного рецептора. Особенностью этого случая стало сочетание легкой степени умственной отсталости и манифестировавшей в возрасте 35 лет шизофренией [51].

Нарушения нейropsychического развития, ассоциированные с генетическими дефектами субъединицы GluK5, в настоящее время не описаны. При этом в базу

UniProt лишь для GluK2 субъединицы включены варианты с вероятностью клинической значимости.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры субъединиц D-рецепторов

В литературе не обнаружено данных о связи дефектов субъединицы GluD1 и нарушений нейропсихического развития. Однако есть работы, посвященные изучению связи этих дефектов с шизофренией [52–55].

Исследователи относят дефекты субъединицы GluD2 к первазивным расстройствам развития, сочетающимся с моторными и координаторными нарушениями и нарушением интеллектуального развития [56], и спиноцеребеллярной атаксии аутосомно-рецессивного типа с задержкой развития интеллекта [57].

В результате анализа отмечено наибольшее количество нарушений при генетически обусловленных дефектах структуры NMDA-рецепторов, что в целом укладывается в логику суждений о предполагаемом значении функционирования этих рецепторов в нейро- и синаптогенезе [14]. Вероятно, этим объясняется тенденция к самостоятельному выделению и обобщению расстройств, связанных с патологией iGluR, в так называемые gr1-расстройства (gr1-disorder, исходя из подтипа рецептора — GRIA, GRIK, GRIN и GRID-расстройства соответственно).

Широкая топографическая представленность и разнообразие рецепторов к глутамату в головном мозге, значительная роль изменения интенсивности их экспрессии в процессе эмбрионального и постнатального нейроонтогенеза в совокупности могут объяснять тотальность описанных выше нарушений, являющихся специфическими, ранними, малообратимыми дизонтогенетическими нарушениями, приводящими к инвалидизации с раннего детства. Представляется вероятным наличие подвариантов описанных выше расстройств в зависимости от вида мутации и обусловленного ею патогенеза по аналогии с синдромом ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белл). Метаботропные и ионотропные рецепторы формируют сложные функционально-динамические рецепторные ансамбли, работа и изменчивость которых зависит от этапа онтогенеза, локализации, пола, этносоциокультуральных и средовых факторов. Сложность изучения нейропатогенеза психических расстройств в детской популяции обусловлена участием глутаматергической системы в функционировании иных нейрхимических систем, таких как моноамины, факторы роста, гормоны, цитокины и др. с учетом их онтогенетических и иных параметров.

В расширенном реферате не затрагивались варианты нарушений, ассоциированные с различными сплайс-изоформами субъединиц глутаматных рецепторов и необходимых для их работы дополнительных белковых подструктур (auxiliary subunits во всестороннем обзоре К.В. Hansen и соавт.), а также нарушения при ферментопатиях в путях синтеза и распада глутамата [14]. Дополнить картину этиологически уточненных форм нарушений нейропсихического развития

могут данные о генетически обусловленных вариантах в иных нейрхимических системах, в особенности в таргетных для существующей психофармакотерапии.

В настоящий момент в стадии разработки находятся препараты, являющиеся блокаторами, агонистами и аллостерическими модуляторами различных типов рецепторов глутаматергической нейротрансмиссии, научно обоснованное применение которых может иметь большое значение в развитии детской персонализированной онтогенетически ориентированной психофармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные современные данные в области исследований повреждений структуры глутаматергической системы позволяют сопоставлять признаки дизонтогенетических поломок с представлениями о вторичных расстройствах нейропсихического развития в психиатрии и неврологии, а в перспективе способствовать повышению качества диагностического, лечебного, коррекционного и реабилитационного процесса. Генетически обусловленные нарушения ионотропных и метаботропных рецепторов к глутамату (mGluR 1, 5, 7; большинство iGluR и в особенности NMDA-рецепторы) ассоциированы с тяжелыми вариантами нарушений нейропсихического развития с вариативной клиникой и манифестом в младенческом периоде и раннем детстве, что определяет транснозологический подход к диагностике и ведению пациентов с привлечением профильных (детских психиатров) и смежных специалистов (детских неврологов, медицинских генетиков, педиатров и др.).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-ND 3.0 IGO
2. Manent JB, Jorquera I, Ben-Ari Y, Aniksztejn L, Represa A. Glutamate acting on AMPA but not NMDA receptors modulates the migration of hippocampal interneurons. *J Neurosci.* 2006;26(22):5901–5909. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1033-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1033-06.2006)
3. Ambrogini P, Minelli A, Lattanzi D, Ciuffoli S, Fanelli M, Cuppini R. Synaptically-silent immature neurons show gaba and glutamate receptor-mediated currents in adult rat dentate gyrus. *Arch Ital Biol.* 2006;144(2):115–126. PMID: 16642790.
4. Huang LC, Barclay M, Lee K, Peter S, Housley GD, Thorne PR, Montgomery JM. Synaptic profiles during neurite extension, refinement and retraction in the developing cochlea. *Neural Dev.* 2012; 7(1):38. doi: [10.1186/1749-8104-7-38](https://doi.org/10.1186/1749-8104-7-38)
5. Xu W, Löwel S, Schlüter OM. Silent Synapse-Based Mechanisms of Critical Period Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:213. doi: [10.3389/fn-cel.2020.00213](https://doi.org/10.3389/fn-cel.2020.00213) PMID: 32765222

6. Hanson E, Armbruster M, Lau LA, Sommer ME, Klaft ZJ, Swanger SA, Traynelis SF, Moss SJ, Noubary F, Chadchankar J, Dulla CG. Tonic Activation of GluN2C/GluN2D-Containing NMDA Receptors by Ambient Glutamate Facilitates Cortical Interneuron Maturation. *J Neurosci*. 2019;39(19):3611–3626. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1392-18.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1392-18.2019) Epub 2019 Mar 7. PMID: 30846615; PMCID: PMC6510335.
7. Jack A, Hamad MIK, Gonda S, Gralla S, Pahl S, Hollmann M, Wahle P. Development of cortical pyramidal cell and interneuronal dendrites: a role for kainate receptor subunits and NETO1. *Mol Neurobiol*. 2019;56(7):4960–4979. doi: [10.1007/s12035-018-1414-0](https://doi.org/10.1007/s12035-018-1414-0) PMID: 30421168.
8. Lauri SE, Segerstråle M, Vesikansa A, Maingret F, Mulle C, Collingridge GL, Isaac JT, Taira T. Endogenous activation of kainate receptors regulates glutamate release and network activity in the developing hippocampus. *J Neurosci*. 2005;25(18):4473–4484. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4050-04.2005>
9. Tashiro A, Sandler VM, Toni N, Zhao C, Gage FH. NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature*. 2006;442(7105):929–933. doi: [10.1038/nature05028](https://doi.org/10.1038/nature05028)
10. Stahl SM. *Prescriber's Guide (Stahl's Essential Psychopharmacology)*. 7th Edition, Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2021.
11. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*, Second Edition: By R. Shiloh, R. Stryjer, A. Weizman, D. Nutt, London: Taylor & Francis 2006:288 p. ISBN 1-84184-281-8.
12. Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. *Br J Pharmacol*. 2006;147(1):100–108. doi: [10.1038/sj.bjp.0706444](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706444)
13. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annual Rev Neurosci*. 1994;17(1):31–108. doi: [10.1146/annurev.ne.17.030194.000335](https://doi.org/10.1146/annurev.ne.17.030194.000335)
14. Hansen KB, Wollmuth LP, Bowie D, Furukawa H, Menotti FS, Sobolevsky AI, Swanson GT, Swanger SA, Greger IH, Nakagawa T, McBain CJ, Jayaraman V, Low CM, Dell'Acqua ML, Diamond JS, Camp CR, Perszyk RE, Yuan H, Traynelis SF. Structure, Function, and Pharmacology of Glutamate Receptor Ion Channels. *Pharmacol Rev*. 2021;73(4):298–487. doi: [10.1124/pharmrev.120.000131](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000131) PMID: 34753794; PMCID: PMC8626789.
15. Kakegawa W, Miyazaki T, Hirai H, Motohashi J, Mishina M, Watanabe M, Yuzaki M. Ca²⁺ permeability of the channel pore is not essential for the delta2 glutamate receptor to regulate synaptic plasticity and motor coordination. *J Physiol*. 2007;579:729–735. doi: [10.1113/jphysiol.2006.127100](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.127100) PMID: 17255161. PMCID: PMC2151382.
16. Schmid SM, Kott S, Sager C, Huelsken T, Hollmann M. The glutamate receptor subunit delta2 is capable of gating its intrinsic ion channel as revealed by ligand binding domain transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(25):10320–10325. doi: [10.1073/pnas.0900329106](https://doi.org/10.1073/pnas.0900329106) PMID: 19506248.
17. Elegheert J, Kakegawa W, Clay JE, Shanks NF, Behiels E, Matsuda K, Kohda K, Miura E, Rossmann M, Mitakidis N, Motohashi J, Chang VT, Siebold C, Greger IH, Nakagawa T, Yuzaki M, Aricescu AR. Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. *Science*. 2016;353(6296):295–299. doi: [10.1126/science.aae0104](https://doi.org/10.1126/science.aae0104) PMID: 27418511; PMCID: PMC5291321.
18. Dadak S, Bouquier N, Goyet E, Fagni L, Levenes C, Perroy J. MGlu1 receptor canonical signaling pathway contributes to the opening of the orphan GluD2 receptor. *Neuropharmacology*. 2017;115(1):92–99. doi: [10.1016/j.neuropharm.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.06.001)
19. Sommer B, Keinänen K, Verdoorn TA, Wisden W, Burnashev N, Herb A, Köhler M, Takagi T, Sakmann B, Seeburg PH. Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science*. 1990;249(4976):1580–1585. doi: [10.1126/science.1699275](https://doi.org/10.1126/science.1699275) PMID: 1699275.
20. Mao LM, Guo ML, Jin DZ, Fibuch EE, Choe ES, Wang JQ. Post-translational modification biology of glutamate receptors and drug addiction *Front Neuroanat*. 2011;5:19. doi: [10.3389/fnana.2011.00019](https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00019)
21. Lussier MP, Sanz-Clemente A, Roche KW. Dynamic regulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors by posttranslational modifications. *J Biol Chem*. October 2015;290(48):28596–28603. doi: [10.1074/jbc.r115.652750](https://doi.org/10.1074/jbc.r115.652750)
22. Diering GH, Huganir RL. The AMPA receptor code of synaptic plasticity *Neuron*. 2018;100(2):314–329. doi: [10.1016/j.neuron.2018.10.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.018)
23. Guergueltcheva V, Azmanov DN, Angelicheva D, Smith KR, Chamova T, Florez L, Bynevelt M, Nguyen T, Cherninkova S, Bojinova V, Kaprelyan A, Angelova L, Morar B, Chandler D, Kaneva R, Bahlo M, Tournev I, Kaldyrdjieva L. Autosomal-recessive congenital cerebellar ataxia is caused by mutations in metabotropic glutamate receptor 1. *Am J Hum Genet*. 2012;91(3):553–564. doi: [10.1016/j.ajhg.2012.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.019) Epub 2012 Aug 16. PMID: 22901947; PMCID: PMC3511982.
24. Protasova MS, Andreeva TV, Klyushnikov SA, Illarionkin SN, Rogaev EI. Genetic Variant in GRM1 Underlies Congenital Cerebellar Ataxia with No Obvious Intellectual Disability. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1551. doi: [10.3390/ijms24021551](https://doi.org/10.3390/ijms24021551) PMID: 36675067; PMCID: PMC9865416.
25. Brašić JR, Goodman JA, Nandi A, Russell DS, Jennings D, Barret O, Martin SD, Slifer K, Sedlak T, Mathur AK, Seibyl JP, Berry-Kravis EM, Wong DF, Budimirovic DB. Fragile X Mental Retardation Protein and Cerebral Expression of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 in Men with Fragile X Syndrome: A Pilot Study. *Brain Sci*. 2022;12(3):314. doi: [10.3390/brainsci12030314](https://doi.org/10.3390/brainsci12030314) PMID: 35326270; PMCID: PMC8946825.

26. Di Marco B, Dell'Albani P, D'Antoni S, Spatuzza M, Bonaccorso CM, Musumeci SA, Drago F, Bardoni B, Catania MV. Fragile X mental retardation protein (FMRP) and metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGlu5) control stress granule formation in astrocytes. *Neurobiol Dis.* 2021;154:105338. doi: [10.1016/j.nbd.2021.105338](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105338) Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775821.
27. Budimirovic DB, Schlageter A, Filipovic-Sadic S, Protic DD, Bram E, Mahone EM, Nicholson K, Culp K, Javanmardi K, Kempainen J, Hadd A, Sharp K, Adayev T, LaFauci G, Dobkin C, Zhou L, Brown WT, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Latham GJ. A Genotype-Phenotype Study of High-Resolution *FMR1* Nucleic Acid and Protein Analyses in Fragile X Patients with Neurobehavioral Assessments. *Brain Sci.* 2020;10(10):694. doi: [10.3390/brainsci10100694](https://doi.org/10.3390/brainsci10100694) PMID: 33008014; PMCID: PMC7601415.
28. Brašić JR, Nandi A, Russell DS, Jennings D, Barret O, Martin SD, Slifer K, Sedlak T, Seibyl JP, Wong DF, Budimirovic DB. Cerebral Expression of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 in Idiopathic Autism Spectrum Disorder and Fragile X Syndrome: A Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2863. doi: [10.3390/ijms22062863](https://doi.org/10.3390/ijms22062863) PMID: 33799851; PMCID: PMC7999711.
29. Marafi D, Mitani T, Isikay S, Hertecant J, Almannai M, Manickam K, AbouJamra R, El-Hattab AW, Rajah J, Fatih JM, Du H, Karaca E, Bayram Y, Punetha J, Rosenfeld JA, Jhangiani SN, Boerwinkle E, Akdemir ZC, Erdin S, Hunter JV, Gibbs RA, Pehlivan D, Posey JE, Lupski JR. Biallelic GRM7 variants cause epilepsy, microcephaly, and cerebral atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(5):610–627. doi: [10.1002/acn3.51003](https://doi.org/10.1002/acn3.51003) PMID: 32286009; PMCID: PMC7261753.
30. Ismail V, Zachariassen LG, Godwin A, Sahakian M, Ellard S, Stals KL, Baple E, Brown KT, Foulds N, Wheway G, Parker MO, Lyngby SM, Pedersen MG, Desir J, Bayat A, Musgaard M, Guille M, Kristensen AS, Baralle D. Identification and functional evaluation of GRIA1 missense and truncation variants in individuals with ID: An emerging neurodevelopmental syndrome. *Am J Hum Genet.* 2022;109(7):1217–1241. doi: [10.1016/j.ajhg.2022.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.05.009) Epub 2022 Jun 7. PMID: 35675825; PMCID: PMC9300760.
31. Salpietro V, Dixon CL, Guo H, Bello OD, Vandrovcova J, Efthymiou S, Maroofian R, Heimer G, Burglen L, Valence S, Torti E, Hacke M, Rankin J, Tariq H, Colin E, Procaccio V, Striano P, Mankad K, Lieb A, Chen S, Pisani L, Bettencourt C, Männikkö R, Manole A, Brusco A, Grosso E, Ferrero GB, Armstrong-Moron J, Gueden S, Bar-Yosef O, Tzadok M, Monaghan KG, Santiago-Sim T, Person RE, Cho MT, Willaert R, Yoo Y, Chae JH, Quan Y, Wu H, Wang T, Bernier RA, Xia K, Blesson A, Jain M, Motazacker MM, Jaeger B, Schneider AL, Boysen K, Muir AM, Myers CT, Gavrilova RH, Gunderson L, Schultz-Rogers L, Klee EW, Dymont D, Osmond M, Parellada M, Llorente C, Gonzalez-Peñas J, Carracedo A, Van Haeringen A, Ruivenkamp C, Nava C, Heron D, Nardello R, Iacomino M, Minetti C, Skabar A, Fabretto A; SYNAPS Study Group; Raspall-Chaure M, Chez M, Tsai A, Fassi E, Shinawi M, Constantino JN, De Zorzi R, Fortuna S, Kok F, Keren B, Bonneau D, Choi M, Benzeev B, Zara F, Mefford HC, Scheffer IE, Clayton-Smith J, Macaya A, Rothman JE, Eichler EE, Kullmann DM, Houlden H. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat Commun.* 2019;10(3094):1–16. doi: [10.1038/s41467-019-10910-w](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10910-w) PMID: 31300657; PMCID: PMC6626132.
32. Bonnet C, Leheup B, Béri M, Philippe C, Grégoire MJ, Jonveaux P. Aberrant GRIA3 transcripts with multi-exon duplications in a family with X-linked mental retardation. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149A(6):1280–1289. doi: [10.1002/ajmg.a.32858](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32858) PMID: 19449417.
33. Philips AK, Sirén A, Avela K, Somer M, Peippo M, Ahvenainen M, Doagu F, Arvio M, Kääriäinen H, Van Esch H, Froyen G, Haas SA, Hu H, Kalscheuer VM, Järvelä I. X-exome sequencing in Finnish families with intellectual disability —four novel mutations and two novel syndromic phenotypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):49. doi: [10.1186/1750-1172-9-49](https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-49) PMID: 24721225; PMCID: PMC4022384.
34. Hamanaka K, Miyoshi K, Sun JH, Hamada K, Komatsubara T, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Fujita A, Mizuguchi T, Gerard B, Bayat A, Rinaldi B, Kato M, Tohyama J, Ogata K, Shi YS, Saito K, Miyatake S, Matsumoto N. Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant. *Hum Genet.* 2022;141(2):1–11. doi: [10.1007/s00439-021-02416-7](https://doi.org/10.1007/s00439-021-02416-7) Epub 2022 Jan 15. PMID: 35031858.
35. Martin S, Chamberlin A, Shinde DN, Hempel M, Strom TM, Schreiber A, Johannsen J, Ousager LB, Larsen MJ, Hansen LK, Fatemi A, Cohen JS, Lemke J, Sørensen KP, Helbig KL, Lessel D, AbouJamra R. De Novo Variants in GRIA4 Lead to Intellectual Disability with or without Seizures and Gait Abnormalities. *Am J Hum Genet.* 2017;101(6):1013–1020. doi: [10.1016/j.ajhg.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.11.004) PMID: 29220673; PMCID: PMC5812909.
36. Platzer K, Lemke JR. GRIN1-Related Neurodevelopmental Disorder. 2019 Jun 20 [Updated 2021 Apr 1]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542807/>
37. Platzer K, Lemke JR. GRIN2B-Related Neurodevelopmental Disorder. 2018 May 31 [Updated 2021 Mar 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501979/>
38. Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR, Marsh ED, Tian L, McCormick EM, Kosobucki GJ, Chen W, Schullien AJ, Chiavacci R, Tankovic A, Naase C, Brueckner F, von

- Stülpnagel-Steinbeis C, Hu C, Kusumoto H, Hedrich UB, Elsen G, Hörtnagel K, Aizenman E, Lemke JR, Hakonarson H, Traynelis SF, Falk MJ. GRIN2D Recurrent De Novo Dominant Mutation Causes a Severe Epileptic Encephalopathy Treatable with NMDA Receptor Channel Blockers. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):802–816. doi: [10.1016/j.ajhg.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.07.013) Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616483; PMCID: PMC5065652.
39. Tsuchida N, Hamada K, Shiina M, Kato M, Kobayashi Y, Tohyama J, Kimura K, Hoshino K, Ganesan V, Teik KW, Nakashima M, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Miyatake S, Matsumoto N. GRIN2D variants in three cases of developmental and epileptic encephalopathy. *Clin Genet.* 2018;94(6):538–547. doi: [10.1111/cge.13454](https://doi.org/10.1111/cge.13454) PMID: 30280376.
40. Blakes AJM, English J, Banka S, Basu H. A homozygous GRIN1 null variant causes a more severe phenotype of early infantile epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):595–599. doi: [10.1002/ajmg.a.62528](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62528) Epub 2021 Oct 6. PMID: 34611970.
41. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957;7(8):523–530. doi: [10.1212/wnl.7.8.523](https://doi.org/10.1212/wnl.7.8.523) PMID: 13451887.
42. Huppke P, Kallenberg K, Gärtner J. Perisylvian-polymicrogyria in Landau–Kleffner syndrome. *Neurology.* 2005;64(9):1660. doi: [10.1212/01.WNL.0000160386.79347.4A](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000160386.79347.4A) PMID: 15883344.
43. Kugler SL, Bali B, Lieberman P, Strug L, Gagnon B, Murphy PL, Clarke T, Greenberg DA, Pal DK. An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder *Epilepsia.* 2008;49(6):1086–1090. doi: [10.1111/j.1528-1167.2007.01517.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01517.x) Epub 2008 Jan 31. PMID: 18248446; PMCID: PMC2435390.
44. Stefanatos G. Changing perspectives on Landau–Kleffner syndrome. *Clin Neuropsychol.* 2011;25(6):963–988. doi: [10.1080/13854046.2011.614779](https://doi.org/10.1080/13854046.2011.614779) PMID: 21955111.
45. Turner SJ, Mayes AK, Verhoeven A, Mandelstam SA, Morgan AT, Scheffer IE. GRIN2A: an aptly named gene for speech dysfunction. *Neurology.* 2015;84(6):586–593. doi: [10.1212/WNL.0000000000001228](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001228) Epub 2015 Jan 16. PMID: 25596506; PMCID: PMC4335991.
46. Haldeman-Englert CR, Chapman KA, Kruger H, Geiger EA, McDonald-McGinn DM, Rappaport E, Zackai EH, Spinner NB, Shaikh TH. A de novo 8.8-Mb deletion of 21q21.1-q21.3 in an autistic male with a complex rearrangement involving chromosomes 6, 10 and 21. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(1):196–202. doi: [10.1002/ajmg.a.33176](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33176) PMCID: 20034085
47. Córdoba M, Rodríguez S, González Morón D, Medina N, Kauffman MA. Expanding the spectrum of Grik2 mutations: intellectual disability, behavioural disorder, epilepsy and dystonia. *Clin Genet.* 2014;87(3):293–295. doi: [10.1111/cge.12423](https://doi.org/10.1111/cge.12423) Epub 2014 Jul 10. PMID: 25039795.
48. Motazacker MM, Rost BR, Hucho T, Garshasbi M, Kahrizi K, Ullmann R, Abedini SS, Nieh SE, Amiri SH, Goswami C, Tzschach A, Jensen LR, Schmitz D, Ropers HH, Najmabadi H, Kuss AW. A defect in the ionotropic glutamate receptor 6 gene (GRIK2) is associated with autosomal recessive mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2007;81(4):792–798. doi: [10.1086/521275](https://doi.org/10.1086/521275) Epub 2007 Aug 31. PMID: 17847003; PMCID: PMC2227928.
49. Najmabadi H, Motazacker MM, Garshasbi M, Kahrizi K, Tzschach A, Chen W, Behjati F, Hadavi V, Nieh SE, Abedini SS, Vazifehmand R, Firouzabadi SG, Jamali P, Falah M, Seifati SM, Grüters A, Lenzner S, Jensen LR, Rüschenhoff F, Kuss AW, Ropers HH. Homozygosity mapping in consanguineous families reveals extreme heterogeneity of non-syndromic autosomal recessive mental retardation and identifies 8 novel gene loci. *Hum Genet.* 2007;121(1):43–48. doi: [10.1007/s00439-006-0292-0](https://doi.org/10.1007/s00439-006-0292-0) Epub 2006 Nov 21. PMID: 17120046.
50. Takenouchi T, Hashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(2):456–460. doi: [10.1002/ajmg.a.36240](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36240) Epub 2013 Nov 25. PMID: 24449200.
51. Pickard BS, Malloy MP, Christoforou A, Thomson PA, Evans KL, Morris SW, Hampson M, Porteous DJ, Blackwood DH, Muir WJ. Cytogenetic and genetic evidence supports a role for the kainate-type glutamate receptor gene, GRIK4, in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2006;11(9):847–857. doi: [10.1038/sj.mp.4001867](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001867)
52. Nenadic I, Maitra R, Scherpiet S, Gaser C, Schultz CC, Schachtzabel C, Smesny S, Reichenbach JR, Treutlein J, Mühleisen TW, Deufel T, Cichon S, Rietschel M, Nöthen MM, Sauer H, Schlösser RG. Glutamate receptor δ 1 (GRID1) genetic variation and brain structure in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2012;46(12):1531–1539. doi: [10.1016/j.jpsychires.2012.08.02](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.02) Epub 2012 Sep 25. PMID: 23017809.
53. Treutlein J, Mühleisen TW, Frank J, Mattheisen M, Herms S, Ludwig KU, Treutlein T, Schmael C, Strohmaier J, Bösshenz KV, Breuer R, Paul T, Witt SH, Schulze TG, Schlösser RG, Nenadic I, Sauer H, Becker T, Maier W, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M. Dissection of phenotype reveals possible association between schizophrenia and Glutamate Receptor Delta 1 (GRID1) gene promoter. *Schizophr Res.* 2009;111(1–3):123–130. doi: [10.1016/j.schres.2009.03.011](https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.011) Epub 2009 Apr 5. PMID: 19346103.
54. Guo SZ, Huang K, Shi YY, Tang W, Zhou J, Feng GY, Zhu SM, Liu HJ, Chen Y, Sun XD, He L. A case-control association study between the GRID1 gene and schizophrenia in the Chinese Northern Han population. *Schizophr Res.* 2007;93(1–3):385–390. doi: [10.1016/j.schres.2007.03.007](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.007) Epub 2007 May 9. PMID: 17490860.

55. Fallin MD, Lasseter VK, Avramopoulos D, Nicodemus KK, Wolynec PS, McGrath JA, Steel G, Nestadt G, Liang KY, Hagan RL, Valle D, Pulver AE. Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *Am J Hum Genet* 2005;77(6):918–936. doi: [10.1086/497703](https://doi.org/10.1086/497703) Epub 2005 Oct 28. PMID: 16380905; PMCID: PMC1285177.
56. Grigorenko AP, Protasova MS, Lisenkova AA, Reshetov DA, Andreeva TV, Garcias GL, Martino Roth MDG, Papassotiropoulos A, Rogaev EI. Neurodevelopmental Syndrome with Intellectual Disability, Speech Impairment, and Quadripedia Is Associated with Glutamate Receptor Delta 2 Gene Defect. *Cells*. 2022;11(3):400. doi: [10.3390/cells11030400](https://doi.org/10.3390/cells11030400) PMID: 35159210; PMCID: PMC8834146.
57. Hills LB, Masri A, Konno K, Kakegawa W, Lam AT, Lim-Melia E, Chandy N, Hill RS, Partlow JN, Al-Saffar M, Nasir R, Stoler JM, Barkovich AJ, Watanabe M, Yuzaki M, Mochida GH. Deletions in GRID2 lead to a recessive syndrome of cerebellar ataxia and tonic up-gaze in humans. *Neurology*. 2013;81(16):1378–1386. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182a841a3](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a841a3) Epub 2013 Sep 27. PMID: 24078737; PMCID: PMC3806907.
58. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4314–4322. doi: [10.1172/JCI63141](https://doi.org/10.1172/JCI63141) Epub 2012 Dec 3. PMID: 23202739; PMCID: PMC3533539.
59. Kim K, Hessel D, Randol JL, Espinal GM, Schneider A, Protic D, Aydin EY, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Association between IQ and FMR1 protein (FMRP) across the spectrum of CGG repeat expansions. *PLoS One* 2019;14(12):e0226811. doi: [10.1371/journal.pone.0226811](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226811) PMID: 31891607; PMCID: PMC6938341.
60. Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22(4):209–222. doi: [10.1038/s41583-021-00432-0](https://doi.org/10.1038/s41583-021-00432-0) Epub 2021 Feb 19. PMID: 33608673; PMCID: PMC8094212.
61. LaFauci G, Adayev T, Kascsak R, Brown WT. Detection and Quantification of the Fragile X Mental Retardation Protein 1 (FMRP). *Genes (Basel)*. 2016;7(12):121. doi: [10.3390/genes7120121](https://doi.org/10.3390/genes7120121) PMID: 27941672; PMCID: PMC5192497.
62. Sirois CL, Li M, Guo Y, Korabelnikov T, Xing Y, Levesque B, Bhattacharyya A, Zhao X. Function of the trinucleotide (CGG) repeats within the FMR1 gene in human neurons; Proceedings of the Society for Neuroscience 50th Annual Meeting; 12–16 November 2021; (accessed on 25 June 2023). Available online: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10485/presentation/16188>

Сведения об авторах

Александр Викторович Абрамов, младший научный сотрудник, научно-организационный отдел, преподаватель учебно-методического отдела, врач-психиатр детский, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», детский консультативно-диагностический центр ФГАУ «НМИЦ ЗД» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2505-741X>
dr.aabramov@gmail.com

Евгений Вадимович Макушкин, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский специалист — психиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; начальник научно-медицинского центра детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>
evm14@list.ru

Information about the authors

Aleksandr V. Abramov, Junior Researcher, Scientific and Organizational Department, teacher, Educational and Methodological Department, Child Psychiatrist, Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Federal State Autonomous Institution “Scientific Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2505-741X>
dr.aabramov@gmail.com

Evgenii V. Makushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Untenured Specialist Child Psychiatrist, Russian Ministry of Health; Head of the Scientific and Medical Center of Child Psychiatry, Federal State Autonomous Institution “Scientific Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; Chief Researcher, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>
evm14@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 02.08.2023
Received 02.08.2023

Дата рецензирования 30.11.2023
Revised 30.11.2023

Дата принятия 19.12.2023
Accepted for publication 19.12.2023