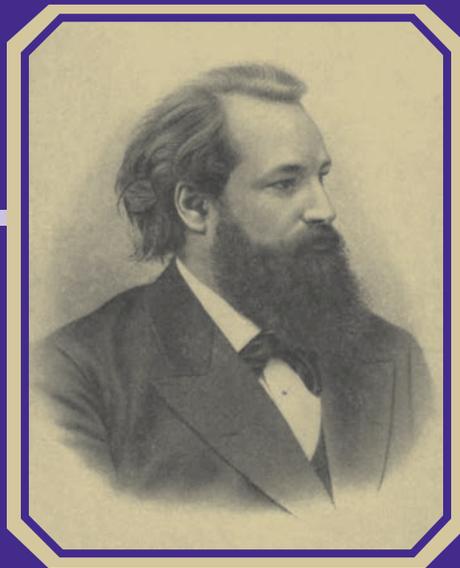


ISSN 1997-7298

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 122



6'2022

Выпуск 2

**ДЕПРЕССИЯ
и суицидальное поведение**

МЕДИА  СФЕРА

Всероссийское общество неврологов
Российское общество психиатров
Издательство «Медиа Сфера»

«Журнал неврологии и психиатрии
им. С.С. Корсакова» — научно-
практический рецензируемый
медицинский журнал
Выходит 12 раз в год
Основан в 1901 году
А.Я. Кожевниковым

Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni
S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal
of Neurology and Psychiatry) is a monthly
peer-reviewed medical journal published
by MEDIA SPHERA Publishing Group.
Founded in 1901

Журнал представлен в следующих
международных базах данных:
**РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), Web of Science (Russian Science
Citation Index — RSCI), PubMed/Medline,
Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory,
Scopus/EMBASE, Google Scholar.**

Издательство «Медиа Сфера»:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-43-29
Факс: (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-06-04
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
115522 Москва,
Каширское шоссе, д.34.
Тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11; 34-12
E-mail: npravsh@mail.ru,
va_mironova@mail.ru
Зав. редакцией Н.Н. Павшенко

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова
Корректор: О.М. Тарарина



Подписной индекс по каталогу «Почты России»
ПМ009

Подписано в печать 04.07.2022
Формат 60×90 1/8; тираж 4500 экз.
Усл.печ.л. 11,5. Заказ №782
Отпечатано в ООО «Белый ветер»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 122

Выпуск 2. Депрессия
и суицидальное поведение

6,2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН
Зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН
Зам. гл. редактора В.Н. Краснов, д.м.н., проф.
Зам. гл. редактора М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН
Зам. гл. редактора Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН
Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь А.В. Горюнов, к.м.н.

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.	Е.А. Катунина, д.м.н., проф.
Э.И. Богданов, д.м.н., проф.	З.И. Кекелидзе, член-корр. РАН
А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.	М.А. Кинкулькина, член-корр. РАН
И.Н. Боголепова, акад. РАН	Т.П. Ключник, д.м.н., проф.
А.Н. Бойко, д.м.н., проф.	В.В. Крылов, акад. РАН
П. Вольф, проф.	Н.В. Кузнецов, к.м.н.
О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.	О.С. Левин, д.м.н., проф.
А.Б. Гехт, д.м.н., член-корр. РАН	Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.
В. Гризольд, проф.	М.М. Одинак, член-корр. РАН
М.Е. Гусева, к.м.н., проф.	В.А. Парфенов, д.м.н., проф.
Б.М. Доронин, д.м.н., проф.	А.Г. Санадзе, д.м.н., проф.
В.П. Зыков, д.м.н., проф.	А.А. Скоромец, акад. РАН
Н.Н. Иванец, член-корр. РАН	Д.Ю. Усачев, член-корр. РАН
С.Н. Иллариошкин, акад. РАН	Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН
Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.	В.В. Шпрах, д.м.н., проф.
В.Г. Каледа, д.м.н., проф.	М. Яковлевич, проф.
В.А. Карлов, член-корр. РАН	Н.Н. Яхно, акад. РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н.А. Бохан (Томск, Россия)	О.А. Милованова (Москва, Россия)
М. Брайнин (Кремс, Австрия)	К.Ю. Мухин (Москва, Россия)
О.С. Брусов (Москва, Россия)	Л.Б. Новикова (Уфа, Россия)
И.А. Вознюк (Санкт-Петербург, Россия)	М.А. Омельченко (Москва, Россия)
Б.Г. Гафуров (Ташкент, Узбекистан)	Э. Перукка (Павия, Италия)
Н.В. Говорин (Чита, Россия)	С.В. Прокопенко (Красноярск, Россия)
С.К. Евтушенко (Донецк, Украина)	Н.Ю. Пятницкий (Москва, Россия)
Н.Н. Заваденко (Москва, Россия)	Ю.П. Сиволап (Москва, Россия)
С.В. Иванов (Москва, Россия)	Д. Тул (Уинстон-Салем, США)
П. Кальвах (Прага, Чехия)	Ю.С. Тунян (Ереван, Армения)
Ю.В. Каракулова (Пермь, Россия)	Д.Р. Хасанова (Казань, Россия)
В.И. Козьявкин (Львов, Украина)	Г. Шазо (Лион, Франция)
Г.П. Костюк (Москва, Россия)	К. Шимригк (Хомбург, Германия)
А.В. Лебедева (Москва, Россия)	В.И. Шмырев (Москва, Россия)
М.Ю. Максимова (Москва, Россия)	Э.З. Якупов (Казань, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.
Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

All-Russian Society of Neurologists

Russian Society of Psychiatrists

Publishing Group Media Sphera

«Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry» is a monthly peer-reviewed scientific and practical medical journal published by Media Sphera Publishing Group.

Founded in 1901

by A.Ya. Kozhevnikov

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science, SCOPUS/EMBASE, PUBMED/Medline, Ulrich's Periodicals Dictionary, Google Scholar

Publishing Group Media Sphera
Russia, Moscow 127238,
Dmitrovskoye shosse 46, block 2, floor 4
Phone: +7-495-4824329
Fax: +7-495-4824312
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Mailing address (Correspondence address)
Russia, Moscow 127238, box 54,
Media Sphera
Advertisement department:
+7-495-4820604
e-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
+7-495-4825336
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office address
Russia, Moscow 115522,
Kashirskoye shosse, 34
Mental Health Research Center
Phone: +7-495-1090393
extension (*) 3211/3412
e-mail: npavsh@mail.ru,
va_mironova@mail.ru
Head of the editorial office
N.N. Pavshenko



KORSAKOV JOURNAL OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Vol. 122

Issue 2. Depression
and Suicidal Behavior

6'2022

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief Gusev E.I., full member of the Russian Academy of Sciences

Deputy editor-in-chief Skvortsova V.I.,

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Deputy editor-in-chief Krasnov V.N., Dr.Sci., Prof.

Deputy editor-in-chief Martynov M.Yu., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences

Deputy editor-in-chief Khritinin D.F.,

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Secretary Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.

Secretary Goryunov A.V., Cand. Sci. (PhD)

Avedisova A.S., Dr.Sci., Prof.

Bogdanov E.I., Dr.Sci., Prof.

Bogolepova A.N., Dr.Sci., Prof.

Bogolepova I.N., full member
of the Russian Academy of Sciences

Boyko A.N., Dr.Sci., Prof.

Wolf P., Prof.

Voskresenskaya O.N., Dr.Sci., Prof.

Guekht A.B., Dr.Sci., corresponding

member of the Russian Academy of Sciences

Grisold W., Prof.

Guseva M.E., Cand.Sci., Prof.

Doronin B.M., Dr.Sci., Prof.

Zykov V.P., Dr.Sci., Prof.

Ivanets N.N., corresponding member

of the Russian Academy of Sciences

Illarioshkin S.N., full member of the Rus-
sian Academy of Sciences

Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.

Kaleda V.G., Dr.Sci., Prof.

Karlov V.A., corresponding member

of the Russian Academy of Sciences

Katunina E.A., Dr. Sci., Prof.

Kekelidze Z.I., corresponding member

of the Russian Academy of Sciences

Kinkulkina M.A., corresponding member

of the Russian Academy of Sciences

Kliushnik T.P., Dr.Sci., Prof.

Krylov V.V., full member of the Russian
Academy of Sciences

Levin O.S., Dr.Sci., Prof.

Kuznetsov N.V., Cand.Sci. (PhD)

Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.

Odinak M.M., corresponding member

of the Russian Academy of Sciences

Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.

Sanadze A.G., Dr.Sci., Prof.

Scoromets A.A., full member

of the Russian Academy of Sciences

Usachov D.Yu., corresponding member

of the Russian Academy of Sciences

Tsygankov B.D., corresponding member

of the Russian Academy of Sciences

Shprakh V.V., Dr.Sci., Prof.

Yakovlevich M., Prof.

Yakhno N.N., full member of the Russian

Academy of Sciences

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Bokhan N.A., Tomsk, Russia

Brainin M., Krems, Austria

Brusov O.S., Moscow, Russia

Vozniuk I.A., Saint-Petersburg, Russia

Gafurov B.G., Tashkent, Uzbekistan

Govorin N.V., Chita, Russia

Evtushenko S.K., Donetsk, Ukraine

Zavadenko N.N., Moscow, Russia

Ivanov S.V., Moscow, Russia

Kalvach P., Praga, Czech Republic

Karakulova Yu.V., Perm, Russia

Kozyavkin V.I., L'viv, Ukraine

Kostyuk G.P., Moscow, Russia

Lebedeva A.V., Moscow, Russia

Maksimova M.Yu., Moscow, Russia

Milovanova O.A., Moscow, Russia

Mukhin K.Yu., Moscow, Russia

Novikova L.B., Ufa, Russia

Omelchenko M.A., Moscow, Russia

Perucca E., Pavia, Italy

Prokopenko S.V., Krasnoyarsk, Russia

Pyatnitsky N.Yu., Moscow, Russia

Sivolap Yu.P., Moscow, Russia

Toole J., Winston-Salem, NC, USA

Tunyan Yu.S., Yerevan, Armenia

Khasanova D.R., Kazan, Russia

Chazot G., Lyon, France

Shimrigk K., Homburg, Germany

Shmirev V.I., Moscow, Russia

Yakupov E.Z., Kazan, Russia

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction is by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

<i>Каледа В.Г.</i> Депрессия — пандемия XXI века	5
<i>Руженкова В.В., Хамская И.С., Гомеляк Ю.Н.</i> Депрессия у студентов медицинского вуза: распространенность, динамика и коморбидность	7
<i>Олейчик И.В., Баранов П.А., Юнилайнен О.А., Хоанг С.З.</i> Истероформные депрессии у пациенток молодого возраста	12
<i>Каледа В.Г., Тихонов Д.В.</i> Динамика постпсихотических депрессий в юношеском возрасте	17
<i>Фатеев Ю.С., Мигалина В.В., Каледа В.Г.</i> Нейрокогнитивное функционирование у пациентов юношеского возраста с хроническими эндогенными депрессиями	22
<i>Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Дамьянович Е.В., Олейчик И.В.</i> Клинико-нейрофизиологические корреляции у пациенток молодого возраста с гебоидной депрессией	30
<i>Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Савушкина О.К., Прохорова Т.А.</i> Новые подходы к типологии и предикции эффективности терапии депрессий позднего возраста	36
<i>Петрова Н.Н.</i> Проблема суицида при депрессии в современном мире	43
<i>Гедевани Е.В., Копейко Г.И., Борисова О.А., Смирнова Б.В., Попович У.О., Каледа В.Г.</i> Суицидальный риск при депрессиях у пациентов с религиозным мировоззрением	49
<i>Кибитов А.А., Касьянов Е.Д., Николишин А.Е., Рукавишников Г.В., Мальшико Л.В., Попович У.О., Голимбет В.Е., Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Кибитов А.О., Мазо Г.Э.</i> Связь семейной отягощенности расстройствами настроения с неблагоприятным детским опытом и суицидальностью у пациентов с депрессией	56
<i>Касьянов Е.Д., Вербицкая Е.В., Ракитько А.С., Ильинский В.В., Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э.</i> Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM-5, методом цифрового фенотипирования на российской популяции	64
<i>Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Ключник Т.П.</i> Клинико-иммунологические корреляты при эндогенных психозах, развившихся после перенесенного COVID-19	71
<i>Болгов М.И., Бархатова А.Н.</i> Структура кататонии при депрессиях и депрессивно-бредовых состояниях	78
<i>Петрова Н.Н., Мухин А.А.</i> Вортиоксетин: от механизмов действия к клинике	84

Выпуск 2 журнала №6, 2022 (Депрессия и суицидальное поведение) подготовлен редакционной коллегией в составе:

*Е.И. Гусев, В.Н. Краснов, Д.Ф. Хритинин, А.В. Горюнов, В.Г. Каледа,
Т.П. Ключник, Н.Г. Незнанов, И.В. Олейчик, М.А. Омельченко.*
Ответственный за выпуск *В.Г. Каледа*

<i>Kaleda V.G.</i> Depression — the pandemic of the XXI century	5
<i>Ruzhenkova V.V., Khamskaya I.S., Gomelak Yu.N.</i> Depression in medical students: prevalence, dynamics and comorbidity	7
<i>Oleichik I.V., Baranov P.A., Yunilaynen O.A., Khoang S.Z.</i> Hysteroform depressions in young female patients	12
<i>Kaleda V.G., Tikhonov D.V.</i> The course of postpsychotic depressions in adolescence	17
<i>Fateev I.S., Migalina V.V., Kaleda V.G.</i> Neurocognitive functioning in young patients with chronic endogenous depression	22
<i>Iznak A.F., Iznak E.V., Damyanovich E.V., Oleichik I.V.</i> Clinical-neurophysiological correlations in female adolescents with heboid depression	30
<i>Safarova T.P., Yakovleva O.B., Savushkina O.K., Prokhorova T.A.</i> New approaches to the typology and prediction of the effectiveness of therapy for late-life depression	36
<i>Petrova N.N.</i> The problem of suicide in depression in the modern world	43
<i>Gedevani E.V., Kopeiko G.I., Borisova O.A., Smirnova B.V., Popovich U.O., Kaleda V.G.</i> Suicidal risk in depressions with religious content	49
<i>Kibitov A.A., Kasyanov E.D., Nikolishin A.E., Rukavishnikov G.V., Malyshko L.V., Popovich U.O., Golimbet V.E., Neznanov N.G., Shmukler A.B., Kibitov A.O., Mazo G.E.</i> Family history of mood disorders may weaken the link between adverse childhood experience and suicidality in patients with depression	56
<i>Kasyanov E.D., Verbitskaya E.V., Rakitko A.S., Ilyinsky V.V., Rukavishnikov G.V., Neznanov N.G., Kibitov A.O., Mazo G.E.</i> Validation of a DSM-5-based screening test using digital phenotyping in the Russian population	64
<i>Zozulya S.A., Sizov S.V., Oleichik I.V., Klyushnik T.P.</i> Clinical and immunological correlates in endogenous psychoses developed after COVID-19	71
<i>Bolgov M.I., Barkhatova A.N.</i> The structure of catatonia in depression and depressive-delusional conditions	78
<i>Petrova N.N., Mukhin A.A.</i> Mechanisms of action and clinical effects of vortioxetine	84

Journal Issue 2 No. 6, 2022 (Depression and Suicidal Behavior) was prepared by an editorial board consisting of:

E.I. Gusev, V.N. Krasnov, D.F. Khrinin, A.V. Goryunov, V.G. Kaleda, T.P. Klyushnik, N.G. Neznanov, I.V. Oleichik, M.A. Omelchenko.

Responsible for the issue V.G. Kaleda

Депрессия — пандемия XXI века

Информация об авторе:

Каледа В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Автор, ответственный за переписку: Каледа В.Г. — e-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Как цитировать:

Каледа В.Г. Депрессия — пандемия XXI века. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):5–6.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20221220625>

Depression — the pandemic of the XXI century

Information about the author:

Kaleda V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Corresponding author: Kaleda V.G. — e-mail: kaleda-vg@yandex.ru

To cite this article:

Kaleda V.G. Depression — the pandemic of the XXI century. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):5–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220625>

Представленный вниманию читателей тематический номер «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» посвящен мультидисциплинарным аспектам изучения депрессивных состояний и суицидального поведения. Несмотря на большое внимание, уделяемое в последнее десятилетие проблеме депрессии во всем мире, это расстройство остается одной из основных причин нетрудоспособности и вносит существенный вклад в общее глобальное бремя болезни. По данным ВОЗ (2021), в мире депрессией страдают около 280 млн человек, т.е. 3,8% населения, при этом у взрослого населения эта цифра достигает 5%, а у лиц старше 60 лет — 5,7%.

Настоящий выпуск журнала открывается серией оригинальных исследований, посвященных проблемам депрессивных состояний юношеского возраста. Это не случайно, так как именно на этот возраст приходится наибольшая частота нераспознанных депрессий, отличающихся атипичностью, с высокой представленностью аутоагрессивных тенденций. В статье В.В. Руженковой (Белгород) данная проблема рассматривается на примере студентов-медиков, у которых выявлена высокая встречаемость депрессии, что, с одной стороны, отражает наличие у них значительных учебных и эмоциональных нагрузок, а с другой — должно быть проанализировано под углом возможного профессионального выгорания в будущем. В работе И.В. Олейчика и соавт. (Москва) сделан акцент на гендерных отличиях депрессивных состояний, представлено тонкое психопатологическое описание истероформных депрессий у пациентов молодого возраста, важнейшей отличительной особенностью которых являются высокая частота суицидального поведения и несуйцидальных самоповреждений. Исследование В.Г. Каледы и соавт. (Москва) посвящено динамике постпсихотических депрессий, структуру которых отличает полиморфизм психопатологической симптоматики, с высокой представленностью феномена «негативной аффективности» в сочетании с аттенуированной психотической симптоматикой, когнитивными расстройствами и антивиталями тенденциями. Нейрокогнитивному функци-

онированию пациентов с хроническими эндогенными депрессиями посвящено специальное патопсихологическое исследование, проведенное Ю.С. Фатеевым и соавт. (Москва), с применением современной батареи нейропсихологических методик. В статье А.Ф. Изнака и соавт. (Москва) на основании нейрофизиологических подходов показаны некоторые механизмы функционального «разобщения» периферических областей полушарий головного мозга у больных с гебоидной депрессией, которые, предположительно, играют значимую роль в снижении контроля и усилении импульсивного делинквентного поведения.

Другим периодом, особо подверженным возникновению депрессивной симптоматики, характеризующейся атипичностью клинических проявлений и требующей особых психофармакологических подходов, является поздний возраст. Новым подходам к типологии поздних депрессий и предикции эффективности их терапии посвящена статья Т.П. Сафаровой и соавт. (Москва).

Отдельный блок статей посвящен проблеме суицида при депрессивных состояниях. Самоубийство остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Каждый год в мире более 700 тыс. человек кончают жизнь самоубийством, при этом в числе основных причин смерти молодых людей в возрасте 15–29 лет самоубийство занимает четвертое место. В обзоре Н.Н. Петровой (Санкт-Петербург), приводятся данные о его распространенности на фоне COVID-19. Большое внимание уделяется назначению антидепрессантов при суицидальном риске. Отмечается, что данные оригинальных исследований противоречивы, но более доказательные эпидемиологические исследования свидетельствуют в пользу превентивной роли антидепрессивной терапии в отношении суицида. Однако повышенный риск суицида на фоне терапии антидепрессантами может наблюдаться у пациентов молодого возраста, особенно в первые 2 нед лечения, при отсутствии терапевтического ответа. В статье наведены стратегии уменьшения риска суицидального поведения. В обзоре Е.В. Гедевани и соавт. (Москва) акцент

сделан на проблеме суицидального риска при депрессиях с религиозным контентом, что мало отражено в современной научной литературе. Обзор освещает основные проблемы позитивного и негативного религиозного копинга в отношении депрессий, сопровождающихся суицидальным поведением. Отмечается, что религиозность пациента может затруднять выявление и распознавание депрессивного состояния, а недостаточная осведомленность в вопросах религии среди специалистов служб психического здоровья может стать препятствием к пониманию ценностно-смысловой структуры личности пациента и привести к снижению комплаентности и, как следствие, эффективности оказания медицинской помощи. Вопросам влияния на суицидальность семейной отягощенности расстройствами настроения и неблагоприятного детского опыта у пациентов с депрессией посвящено кросс-секционное многоцентровое исследование, проведенное А.А. Кибитовым и соавт. (Санкт-Петербург, Москва).

Опыт использования цифровых технологий в психиатрии с целью фенотипирования депрессии и тревоги отражен в статье Е.Д. Касьянова и соавт. (Санкт-Петербург). Результаты проведенного цифрового фенотипирования данной патологии открыли новые возможности для сбора скрининговой информации о пациентах с психической патологией без непосредственного присутствия врача, при этом отмечается, что нужны дальнейшие исследования для валидации исследуемого теста с использованием традиционного диагностического интервью.

С учетом реалий нашего времени, в тематическом выпуске журнала нельзя обойти вниманием влияние коронавирусной инфекции на проблемы психических расстройств.

В исследовании С.А. Зозули и соавт. (Москва) выявлены клиничко-биологические корреляты, предположительно свидетельствующие о модулирующем влиянии перенесенного COVID-19 на нейровоспаление и структуру эндогенных депрессивно-бредовых психозов.

Одной из актуальных проблем в современной психиатрии вновь стала проблема кататонии, которая рассматривается как интернозологический синдром. Статья М.И. Болгова (Москва) посвящена структуре кататонических расстройств при депрессивных и депрессивно-бредовых состояниях в рамках расстройств аффективного и шизофренического спектров. При использовании факторного анализа автором определены четыре фактора: ажитированный, гипокинетический, паракинетический и проскинетический, которые возможно рассматривать в качестве соответствующих субсиндромов кататонии.

Завершает номер статья Н.Н. Петровой и А.А. Мухина (Санкт-Петербург, Москва) в которой отражены механизмы действия и клинические эффекты вортиоксетина, одного из наиболее эффективных современных антидепрессантов мультимодального действия. Публикация представляет собой анализ масштабного систематического обзора актуальных и практически ориентированных исследований применения данного препарата при депрессии за период до 2020 г. Акцент сделан на вопросах эффективности и безопасности препарата, прямом прокогнитивном эффекте, активном воздействии на ангедонию, тревогу, нарушения сна, на наличии анальгетического и противовоспалительного действия. Подчеркивается дозозависимый эффект препарата, намечены перспективные направления дальнейшего исследования.

Профессор, доктор медицинских наук В.Г. Каледя

Депрессия у студентов медицинского вуза: распространенность, динамика и коморбидность

© В.В. РУЖЕНКОВА, И.С. ХАМСКАЯ, Ю.Н. ГОМЕЛЯК

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования России, Белгород, Россия

Резюме

Цель исследования. Верификация распространенности и динамики депрессивных расстройств у студентов-медиков для разработки рекомендаций по первичной и вторичной психопрофилактике.

Материал и методы. Психометрическим методом обследована сплошная выборка из 1045 студентов-медиков 1–6-го курсов в возрастном диапазоне от 17 до 24 лет: 724 русскоязычных, из них 187 (25,8%) — лица мужского и 537 (74,2%) — женского пола и 321 иностранных студентов — 248 (80%) и 73 (20%) соответственно.

Результаты. Расстройства психической сферы диагностированы у 19,9% студентов-медиков, достоверно чаще ($\chi^2=4,526$, $p=0,034$; OR=1,7, 95% ДИ=1,0—2,7) у студентов 5-го курса — 24,4%, чем 1-го — 16,2%. Половину всех психических расстройств занимали невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства. Депрессия у русскоязычных учащихся выявлялась чаще, чем у иностранных ($\chi^2=11,2$, $p=0,0016$; OR=1,8, 95% ДИ=1,3—2,5, 26,8 и 17,1% случаев соответственно). Клинически выраженная депрессия наблюдалась у 15,5% русскоязычных и 7,6% иностранных студентов с суицидальным поведением в анамнезе. Число русскоязычных студентов, совершивших суицидальные попытки, было значимо выше, чем иностранных ($\chi^2=5,304$, $p=0,022$; OR=3,1, 95% ДИ=1,2—9,2, 34 (4,7%) и 5 (1,6%) соответственно). Корреляционный анализ выявил средний уровень корреляционной зависимости депрессии и тревоги как у русских ($r=0,528$, $p=0,000$), так и у иностранных ($r=0,679$, $p=0,000$) студентов. Депрессия чаще ($\chi^2=7,0$, $p=0,009$; OR=2,3, 95% ДИ=1,2—4,4) сочеталась со стрессом у русскоязычных студентов — 147 (70,7%) случаев, чем у иностранных — 29 (50,8%).

Заключение. Симптомы депрессии разной степени выраженности входят в клиническую структуру как донозологических, так и уже сформированных расстройств психики почти в 50% случаев. При этом для русскоязычных студентов характерен рост частоты депрессивных переживаний от 1-го к 6-му курсу, а для иностранных — наблюдается обратная тенденция.

Ключевые слова: депрессия, тревога, студенты-медики, коморбидность.

Информация об авторах:

Руженкова В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1740-4904>

Хамская И.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8753-1805>

Гомеляк Ю.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9177-6135>

Автор, ответственный за переписку: Руженкова В.В. — e-mail: ruzhenkova@yandex.ru

Как цитировать:

Руженкова В.В., Хамская И.С., Гомеляк Ю.Н. Депрессия у студентов медицинского вуза: распространенность, динамика и коморбидность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):7–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220627>

Depression in medical students: prevalence, dynamics and comorbidity

© V.V. RUZHENKOVA, I.S. KHAMSKAYA, YU.N. GOMELAK

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Abstract

Objective. To verify the prevalence and dynamics of depressive disorders in medical students in order to develop recommendations for primary and secondary psychoprevention.

Material and methods. A continuous sample of 1045 medical students of 1–6 grades, aged 17 to 24 years, including 724 Russian-speaking — 187 (25.8%) males and 537 (74.2%) females and 321 foreign students — 248 (80%) males and 73 (20%) females, was examined using a psychometric method.

Results. In total, mental disorders were diagnosed in 19.9% of medical students, significantly more often in fifth-year students (24.4%) than the first-year (16.2%) students ($\chi^2=4.526$, $p=0.034$; OR=1.7, 95% CI=1.0—2.7). Half of all mental disorders were neurotic, stress-related and somatoform disorders. Depression in the Russian-speaking students was detected more often than in the foreign students ($\chi^2=11.2$, $p=0.0016$; OR=1.8, 95% CI=1.3—2.5, 26.8% and 17.1% of cases, respectively). Clinically pronounced depression was observed in 15.5% of Russian-speaking and in 7.6% of foreign students with a history of suicidal behavior. The number of students, who made suicide attempts, was significantly higher in the Russian-speakers compared to the foreigners ($\chi^2=5.304$, $p=0.022$; OR=3.1, 95% CI=1.2—9.2, 34 (4.7%) and 5 (1.6%), respectively). Correlation analysis revealed an average level of correlation between depression and anxiety in both Russian ($r=0.528$, $p=0.000$) and foreign ($r=0.679$, $p=0.000$)

students. Depression more often was combined with stress in the Russian speakers ($n=147$ (70.7%)) than in the foreign students ($n=29$ (50.8%)) ($c^2=7.0$, $p=0.009$; $OR=2.3$, 95% $CI=1.2-4.4$).

Conclusion. Symptoms of depression of varying severity are included in the clinical structure of both prenosological and already formed mental disorders in almost half (44.9%) of cases. At the same time, local students are characterized by an increase in the frequency of depressive experiences from the 1st to the 6th year, and for foreign students there is an opposite trend.

Keywords: depression, anxiety, medical students, comorbidity.

Information about the authors:

Ruzhenkova V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1740-4904>

Khamskaya I.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8753-1805>

Gomelak Yu.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9177-6135>

Corresponding author: Ruzhenkova V.V. — e-mail: ruzhenkova@yandex.ru

To cite this article:

Ruzhenkova V.V., Khamskaya I.S., Gomelak Yu.N. Depression in medical students: prevalence, dynamics and comorbidity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 вып 2):7–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220627>

Анализ динамики заболеваемости в Российской Федерации за последние 20 лет показал, что на фоне снижения численности детско-подросткового населения показатели заболеваемости психическими расстройствами в этой возрастной группе превышают таковые во взрослой популяции, в которой также появилась тенденция к увеличению этого показателя. [1, 2]. По некоторым данным, у лиц в возрастном диапазоне 18–19 лет психические расстройства встречаются чаще, чем у лиц среднего возраста [3].

Весьма уязвимыми в отношении формирования расстройств психики являются студенты медицинских вузов. Оценка заболеваемости аффективными расстройствами у студентов-медиков [4–6] показала, что депрессия встречается в 8,7–71,3% случаев, тревога — в 10,1–58,9% и стресс — в 42,8–59,8% соответственно. Указанные состояния являются значимо связаны учебного стресса и суицидального поведения [7, 8], также широко распространенного у студентов-медиков [9, 10] — до 83% из них отмечали наличие мыслей о самоубийстве. Исследование суицидальных мыслей при депрессивном синдроме [11] показало, что их интенсивность, а следовательно, и суицидоопасность нарастают прямо пропорционально тяжести депрессии. При этом суицидальный риск сохраняется на протяжении всего периода юношеского возраста, в том числе после медицинского вмешательства, поэтому требуется проведение длительной и системной индивидуальной фармако- и психотерапии [12]. В то же время студенты-медики с высоким уровнем тревоги и депрессии часто отрицают наличие систем поддержки или испытывают затруднения в доступе к ней [13]. До $\frac{1}{3}$ лиц молодого возраста обращаются за помощью к представителям «народной медицины» [14], что также затягивает своевременное получение ими квалифицированной помощи зачастую на неопределенный срок и способствует развитию состояний социально-психологической дезадаптации.

Цель настоящего исследования — верификация распространенности и динамики депрессивных расстройств у студентов-медиков для разработки рекомендаций по первичной и вторичной психопрофилактике.

Материал и методы

Психометрическим методом обследована сплошная выборка из 1045 студентов-медиков 1–6-го курсов в воз-

растном диапазоне от 17 до 24 лет: 724 русскоязычных (187 (25,8%) лиц мужского пола (ЛМП) и 537 (74,2%) — женского (ЛЖП)) и 321 иностранных (248 (80%) ЛМП и 73 (20%) ЛЖП). Применялись шкала оценки депрессии, тревоги и стресса (DASS-21), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), SPIN-тест на социофобию, скрининговый тест на панические атаки.

Дополнительно клинико-психопатологическим методом обследованы 482 русскоязычных студента: 265 учащихся 1-го курса (195 (73,6%) ЛЖП и 70 (26,4%) ЛМП), и 217 — 5-го курса (153 (70,5%) ЛЖП и 64 (29,5%) ЛМП).

Статистическая обработка базы данных проводилась методами непараметрической статистики при помощи пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2×2 ; корреляционный анализ — коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Результаты

Установлено, что в общей сложности расстройства психической сферы диагностированы у 19,9% русскоязычных студентов-медиков, причем они выявлялись чаще ($\chi^2=4,526$, $p=0,034$; $OR=1,7$, 95% $DI=1,0-2,7$) у студентов 5-го курса — 24,4% случаев, чем 1-го — 16,2%. Наиболее часто (без статистически значимых различий) выявлялись резидуально-органические психические расстройства (5%), расстройства личности (3,7%), расстройства адаптации (3,5%), неврастения (3,3%), непсихотические аффективные расстройства настроения (2,7%) и соматоформная вегетативная дисфункция (1,7%). Почти $\frac{1}{2}$ из всех психических расстройств занимали невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (неврастения — 3,3%, синдром вегетативной дисфункции — 1,7%, расстройства адаптации — 3,5%).

Помимо этого, в 18,8% случаев регистрировались субклинические астенические реакции, одинаково часто встречающиеся у учащихся 1-го (18,1%) и 5-го курсов (19,8%), без различий по полу. Они возникали на фоне продолжительного эмоционального напряжения и проявлялись повышенной утомляемостью и раздражительностью, эмоциональной напряженностью, аффективной лабильностью, тревожным ночным сном, головными болями, вегетативной неустойчивостью, психосоматическими реакциями.

Иными словами, 1/5 часть лиц молодого возраста, обучающихся в медицинском институте, находятся в предболезненном состоянии, а еще 20% — уже имеют расстройство психики. Показательно, что в общей сложности в 44,9% случаев симптомы депрессии разной степени выраженности входили в клиническую структуру как донозологических, так и уже сформированных расстройств психики.

Установлено, что в целом депрессия у русскоязычных студентов встречалась чаще ($\chi^2=11,2$, $p=0,0016$; OR=1,8, 95% ДИ=1,3—2,5), чем у иностранных — соответственно 26,8 и 17,1% случаев (табл. 1). Отношение шансов свидетельствует, что вероятность выявления депрессии у русскоязычных студентов почти в 2 раза выше, чем у иностранных. Гендерных различий выявлено не было.

Клинически значимая депрессия выявлена у русскоязычных учащихся в 8,8% случаев, а субклиническая — в 18%. Необходимо отметить, что у 3% русскоязычных студентов-медиков выявлена крайне тяжелая депрессия, которая мешала им справляться с повседневными делами и учебой. У иностранных студентов клинически значимая депрессия выявлена в 3,1% случаев, а ее субклинический уровень — в 14,0%.

Изучение распространенности депрессии у русскоязычных и иностранных студентов-медиков по курсам показало, что на 1-м курсе депрессия у русскоязычных студентов регистрировалась в 19,2% случаев, а у иностранных — в 28,6% (табл. 2).

Наиболее часто у русскоязычных студентов депрессия выявлялась на 5-м и 6-м курсах — 35,7 и 34,2% соответственно. У русскоязычных перво- и второкурсников такие показатели могут быть связаны с высоким уровнем учебного стресса, высокой учебной нагрузкой и сменой привычного стереотипа учебы. Последующее повышение частоты депрессии обусловлено: на 3-м и 4-м курсах — началом обучения на клинических кафедрах, необходимостью общения и клинического обследования пациентов, а на 5-м и 6-м курсах — с неопределенностью будущего, проблемой

поиска места работы, предстоящими государственными экзаменами, аккредитацией и работой в должности врача общей практики. Наибольшее число (28,6%) иностранных студентов с депрессией наблюдались на 1-м курсе. Клинический уровень депрессии выявлялся одинаково часто у русскоязычных и иностранных студентов до 4-го курса. К 5-му курсу отмечалась тенденция к нарастанию частоты встречаемости клинически выраженной депрессии русскоязычных студентов по сравнению с иностранными (статистически незначимая: $\chi^2=3,0$, $p=0,0845$; OR=4,1, 95% ДИ=0,8—26,2). К 6-му курсу различия становились статистически значимыми ($\chi^2=5,3$, $p=0,0217$).

Сравнение распространенности и выраженности депрессии согласно результатам теста HADS в сопоставлении с результатами теста DASS-21 не выявило статистически значимых различий. Выявлен высокий уровень корреляционной зависимости результатов этих тестов как у русскоязычных ($r=0,655$, $p=0,000$), так и у иностранных ($r=0,707$, $p=0,000$) студентов. Верификация сочетанности депрессии и тревоги показала, что у иностранных студентов депрессия чаще ($\chi^2=8,86$, $p=0,003$; OR=3,1, 95% ДИ=1,4—7,0) сочеталась с тревогой — 47 (82,5%) случаев, чем у русскоязычных — 125 (60,1%). Корреляционный анализ выявил средний уровень корреляционной зависимости депрессии и тревоги как у русских ($r=0,528$, $p=0,000$), так и у иностранных ($r=0,679$, $p=0,000$) студентов. Депрессия чаще ($\chi^2=7,0$, $p=0,009$; OR=2,3, 95% ДИ=1,2—4,4) сочеталась со стрессом у русскоязычных студентов — 147 (70,7%), чем у иностранных — 29 (50,8%). Корреляционный анализ выявил средний ($r=0,638$, $p=0,000$) и высокий ($r=0,702$, $p=0,000$) уровни корреляционной зависимости депрессии и тревоги соответственно. Динамика общего уровня стресса у иностранных студентов коррелировала с динамикой субклинического уровня депрессии ($r=0,900$, $p=0,037$).

Очевидно, что при депрессии русскоязычные студенты более остро воспринимали все учебные стрессовые факто-

Таблица 1. Выраженность депрессии (тест HADS) у русскоязычных и иностранных студентов по степени выраженности и гендерному признаку

Table 1. The severity of depression (HADS) among local and foreign students by severity and gender

Выраженность депрессии	Русскоязычные						Иностранные					
	ЛМП (n=187)		ЛЖП (n=537)		всего (n=724)		ЛМП (n=248)		ЛЖП (n=73)		всего (n=321)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Отсутствие	146	78,1	383	71,4	529	73,2	203	81,9	63	86,3	266	82,9
Субклиническая	24	12,8	107	19,9	131	18,0	38	15,3	7	9,6	45	14,0
Клиническая	17	9,1	47	8,7	64	8,8	7	2,8	3	4,1	10	3,1

Таблица 2. Динамика распространенности депрессии у русскоязычных и иностранных студентов по курсам (тест HADS)

Table 2. Dynamics of the prevalence of depression among local and foreign students by courses (HADS)

Степень выраженности	1-й курс		2-й курс		3-й курс		4-й курс		5-й курс		6-й курс	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Русскоязычные												
Отсутствие	118	80,8	101	82,1	100	69,0	68	74,7	88	64,3	54	65,8
Субклиническая	19	13,0	14	11,4	35	24,1	16	17,6	28	20,4	19	23,2
Клиническая	9	6,1	8	7,5	10	6,9	7	7,7	21	15,3	9	11,0
Иностранные												
Отсутствие	60	71,4	37	82,2	33	89,2	40	83,3	39	83,0	57	95,0
Субклиническая	21	25,0	7	15,6	2	5,4	6	12,5	6	12,8	3	5,0
Клиническая	3	3,6	1	2,2	2	5,4	2	4,2	2	4,3	—	—

ры, такие как «большая нагрузка», «трудности организации режима дня», «необходимость отработки», исключением были «жизнь вдали от родителей» и «проблемы проживания в общежитии», так как большинство проживали в домашних условиях. Иностранцы студенты с депрессией реагировали также остро на большинство учебных стрессовых факторов, за исключением проблем с учебными материалами. Все симптомы учебного стресса у русскоязычных и иностранных студентов были статистически значимо более выраженными, чем у их сверстников без симптомов депрессии. Примечательно, что учащиеся с симптомами депрессии на фоне стресса чаще употребляли алкоголь и курили, чем их сверстники без депрессивной симптоматики.

Значительно чаще ($\chi^2=22,9, p=0,0005$; OR=6,7, 95% ДИ=2,8–17,1) депрессия сочеталась с паническими приступами у русскоязычных учащихся — 101 (48,5%) случаев, чем у иностранных — 7 (12,3%). Корреляционный анализ выявил слабую корреляционную зависимость депрессии и панического расстройства у русских ($r=0,196, p=0,000$) и иностранных ($r=0,219, p=0,000$) студентов. Одинаково часто депрессия сочеталась с социофобией — 26 (60,6%) и 32 (56,1%) случая в числе русскоязычных и иностранных студентов соответственно. Корреляционный анализ выявил средний уровень корреляционной зависимости депрессии и социофобии у русских ($r=0,566, p=0,000$) и иностранных ($r=0,527, p=0,000$) студентов.

Суицидальное поведение выявлено в анамнезе у 271 (37,4%) русскоязычного студента (202 ЛЖП и 69 ЛМП). Установлено, что внешние формы суицидального поведения (суицидальные попытки) имели место в возрасте от 10 до 23 ($16,4 \pm 3,0$) лет у 34 (4,7%) студентов, внутренние формы суицидального поведения (суицидальные мысли, замыслы, намерения) выявлялись у 237 (32,7%) студентов и возникали в возрасте от 10 до 25 ($16,5 \pm 2,9$) лет. Суицидальные попытки у ЛЖП встречались в 29 (5,4%) случаях, а у ЛМП — в 5 (2,7%). Внутренние формы суицидального поведения были у 173 (32,2%) женщин и 64 (34,2%) мужчин. У студентов с суицидальным поведением в анамнезе депрессия (табл. 3) встречалась статистически значи-

мо чаще ($\chi^2=95,706, p=0,0005$; OR=5,3, 95% ДИ=3,7–7,7), чем в группе без суицидального поведения: соответственно 136 (50,2%) и 72 (15,9%) человек, т.е. вероятность наличия депрессии у лиц с суицидальным поведением в анамнезе более чем в 5 раз выше, чем без такового.

Кроме того, в группе с суицидальным поведением в анамнезе клинический уровень депрессии (умеренный, выраженный и крайне выраженный) встречался статистически значимо чаще, чем в группе без суицидального поведения (89 (32,8%) и 32 (7,1%) случаев соответственно ($\chi^2=7,689, p=0,006$; OR=2,4, 95% ДИ=1,3–4,4)).

Суицидальное поведение имело место в анамнезе у 80 (24,9%) иностранных студентов-медиков: внутренние формы — у 75 (23,4%) и внешние — у 5 (1,6%). Суицидальные попытки совершались в возрасте 16–19 ($17,0 \pm 1,4$) лет.

Изучение распространенности депрессии (тест DASS-21) показало (табл. 4), что у студентов с суицидальным поведением в анамнезе она встречалась статистически значимо чаще ($\chi^2=14,543, p=0,0008$; OR=3,3, 95% ДИ=1,7–6,2), чем у студентов без него: соответственно 26 (32,5%) и 31 (12,9%) человек, т.е. вероятность наличия депрессивной симптоматики у лиц с суицидальным поведением в анамнезе более чем в 3 раза выше, чем без такового.

Иными словами, по числу студентов, имеющих суицидальные попытки в анамнезе, русскоязычные статистически значимо ($\chi^2=5,304, p=0,022$; OR=3,1, 95% ДИ=1,2–9,2) превосходили иностранных: 34 (4,7%) и 5 (1,6%) соответственно. Внутренние формы суицидального поведения также встречались чаще ($\chi^2=8,883, p=0,004$; OR=1,6, 95% ДИ=1,2–2,2) у русскоязычных студентов, чем у иностранных — 237 (32,7%) и 75 (23,4%) случаев соответственно, и вероятность возникновения внутренних форм суицидального поведения у русскоязычной молодежи была в 1,6 раза выше, чем у иностранной.

Изучение распространенности депрессивной симптоматики у русскоязычных и иностранных студентов с суицидальным поведением в анамнезе показало, что она в совокупности встречалась у первых чаще ($\chi^2=7,078, p=0,009$; OR=2,1, 95% ДИ=1,2–3,7), чем у вторых, — в 50,2 и 32,5% случаев со-

Таблица 3. Выраженность депрессии (тест DASS-21) у русскоязычных студентов-медиков с суицидальным поведением в анамнезе и без него

Table 3. The severity of depression (DASS-21 test) in local medical students with and without a history of suicidal behavior

Выраженность депрессии	С суицидальным поведением (n=271)		Без суицидального поведения (n=453)	
	Число	Процент	Число	Процент
Отсутствие	135	49,8%	381	84,1%
Легко выраженная	47	17,3%	40	8,8%
Умеренная	47	17,3%	21	4,6%
Выраженная	23	8,5%	8	1,8%
Крайне выраженная	19	7,0%	3	0,7%

Таблица 4. Выраженность депрессии (тест DASS-21) у иностранных студентов-медиков с суицидальным поведением в анамнезе и без него

Table 4. The severity of depression (DASS-21 test) in foreign medical students with and without a history of suicidal behavior

Выраженность депрессии	С суицидальным поведением (n=80)		Без суицидального поведения (n=241)	
	Число	Процент	Число	Процент
Отсутствие	54	67,5%	210	87,1%
Легко выраженная	9	11,3%	13	5,4%
Умеренная	11	13,8%	16	6,7%
Выраженная	5	6,3%	2	0,8%
Крайне выраженная	1	1,3%	—	—

ответственно. При этом клинически выраженная депрессия наблюдалась у 15,5% русскоязычных и 7,6% — иностранных студентов с суицидальным поведением в анамнезе.

Заключение

Частота выявления пограничных психических расстройств у русскоязычных студентов-медиков говорит о том, что $\frac{1}{5}$ часть лиц молодого возраста, обучающихся в медицинском институте, находятся как минимум в предболезненном состоянии. Симптомы депрессии разной степени выраженности входят в клиническую структуру как донозологических, так и уже сформированных расстройств

психики почти в $\frac{1}{2}$ случаев. При этом у $\frac{1}{4}$ части русскоязычных студентов, обучающихся медицине, выявляются симптомы депрессии разной степени выраженности. Также отмечается выраженный рост частоты депрессивных переживаний от 1-го к 6-му курсу, в то время как у иностранных студентов наблюдается обратная тенденция. Профилактика состояний социально-психологической дезадаптации требует разработки программы стресс-менеджмента, обеспечения консультативной психологической и психотерапевтической помощи на базе студенческой поликлиники.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кекелидзе З.И., Букреева Н.Д., Демчева Н.К. Эпидемиологические показатели психических расстройств в Российской Федерации в 2009—2018 гг. Меры по совершенствованию оказания психиатрической помощи. *Психическое здоровье*. 2019;10:3-10. Kekelidze ZI, Bukreeva ND, Demcheva NK. Epidemiological indicators of mental disorders in the Russian Federation in 2009—2018. Measures to improve the provision of psychiatric care. *Mental Health*. 2019;10:3-10. (In Russ.).
2. Макушкин Е.В., Демчева Н.К. Динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2000—2018 годах. *Российский психиатрический журнал*. 2019;4:4-15. Makushkin EV, Demcheva NK. Dynamics and comparative analysis of child and adolescent morbidity with mental disorders in the Russian Federation in 2000—2018. *Russian Psychiatric Journal*. 2019;4:4-15. (In Russ.).
3. Казаковцев Б.А., Демчева Н.К., Яздовская А.В. и др. *Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2017 году*. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; 2019;132. Kazakovtsev BA, Demcheva NK, Yazdovskaya AV, et al. *Psychiatric care for the population of the Russian Federation in 2017*. М.: «NMITs PN im. V. P. Serbsky» of the Ministry of Health of Russia; 2019;132. (In Russ.).
4. Sherina MS, Rampal L, Kaneson N. Psychological stress among undergraduate medical students. *Med J Malaysia*. 2004;59(2):207-211.
5. Thompson G, McBride RB, Hosford CC. Resilience among medical students: the role of coping style and social support. *Teach Learn Med*. 2016;28(2):174-182.
6. Sarkar S, Gupta R, Menon V. A systematic review of depression, anxiety, and stress among medical students in India. *J Health Hum Behav*. 2017;22(2):88-96.
7. Masood A, Rashid S, Musarrat R. Nonclinical depression and anxiety as predictor of academic stress in medical students. *International Journal of Medical Research & Health Sciences (IJMRHS)*. 2016;5:391-397.
8. Winzer R, Lindberg L, Guldbrandsson K. Effects of mental health interventions for students in higher education are sustainable over time: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Peer J*. 2018;6:e4598. <https://peerj.com/articles/4598>
9. Jeong Y, Kim JY, Ryu JS. The associations between social support, health related behaviors, socioeconomic status and depression in medical students. *Epidemiol. Health*. 2010;32:e2010009. <https://www.e-epih.org/journal/view.php?doi=10.4178/epih/e2010009>
10. Rosiek A, Rosiek-Kryszewska A, Leksowski Ł. Chronic stress and suicidal thinking among medical students. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(2):Art. 212. <https://www.mdpi.com/1660-4601/13/2/212/htm>
11. Васильев В.В., Ковалев Ю.В., Имашева Э.Р. Суицидальные мысли при депрессивном синдроме. *Суицидология*. 2014;1:30-35. Vasiliev VV, Kovalev YuV, Imasheva ER. Suicidal thoughts in depression. *Suicidology*. 2014;1:30-35. (In Russ.).
12. Калед В.Г., Бебуришвили А.А., Крылова Е.С. Особенности суицидального поведения при психических расстройствах юношеского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):30-36. Kaleda VG, Beburishvili AA, Krylova ES. Features of suicidal behavior in mental disorders of adolescence. *Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakov*. 2020;120(12):30-36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012130>
13. Brenneisen Mayer F, Souza Santos I, Silveira PS. Factors associated to depression and anxiety in medical students: a multicenter study. *BMC Med Educ*. 2016;(16)1:Art. 282. <https://bmcmmeduc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-016-0791-1>
14. Севостьянов О.В. Медицинский оккультизм: распространенность и влияние на клиническую психиатрическую практику. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(2):273-288. Sevostyanov OV. Medical occultism: prevalence and impact on clinical psychiatric practice. *Scientific Results of Biomedical Research*. 2020;6(2):273-288. (In Russ.).

Поступила 03.02.2022

Received 03.02.2022

Принята к печати 16.03.2022

Accepted 16.03.2022

Истероформные депрессии у пациенток молодого возраста

© И.В. ОЛЕЙЧИК, П.А. БАРАНОВ, О.А. ЮНИЛАЙНЕН, С.З. ХОАНГ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности психопатологической структуры депрессий с истероформной симптоматикой у молодых женщин, а также особенности несуйцидального аутоагрессивного и суйцидального поведения при этих состояниях.

Материал и методы. Проанализированы данные клинико-психопатологического исследования 50 пациенток юношеского возраста (16—25 лет), страдавших эндогенными депрессиями (F31.3-4, F34.0, F21.3-4+F31.3-4, F60.X+F31.3-4) с доминированием в их клинической картине истероформной симптоматики в виде конверсионных/диссоциативных расстройств.

Результаты. Депрессии характеризовались резким началом в связи с психотравмирующей ситуацией, представленной трудностями в личных или семейных отношениях (36%, $n=18$), реакцией утраты (28%, $n=14$) и проблемами в учебе/работе (22%, $n=11$). Депрессивная триада имела стертый характер, тимический компонент был представлен изменчивым характером аффекта с преобладанием дисфории (38%, $n=19$) и тревоги (32%, $n=16$). Идеаторный компонент триады выявлялся в 50% случаев ($n=25$), в то время как в 38% ($n=19$) имела место идеаторная ускоренность. В 44% ($n=22$) случаев отмечались диссоциативные расстройства в виде бредоподобного фантазирования, представленного симптоматикой, близкой к феномену «множественной личности». Нередко отмечались обсессивные расстройства (58%, $n=29$), тревожно-фобическая симптоматика в виде панических атак (46%, $n=23$), изолированных фобий (28%, $n=14$), социальных фобий (30%, $n=15$). В 40% случаев ($n=20$) имело место формирование сверхценных ипохондрических идей. Несуйцидальные самоповреждения отмечались у 82% ($n=41$) пациентов, в 44% ($n=22$) случаев пациентки совершали суйцидальные попытки, которые отличались невысокой опасностью для жизни.

Заключение. Истероформные депрессии у девушек характеризуются полиморфизмом психопатологической структуры, стертой триадой, своеобразием картины диссоциативных нарушений, наличием коморбидных расстройств, а также высокой частотой демонстративных суйцидальных попыток.

Ключевые слова: эндогенные депрессии, юношеский возраст, диссоциативные и конверсионные расстройства, несуйцидальное аутоагрессивное поведение, суйцидальные попытки.

Информация об авторах:

Олейчик И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Баранов П.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>

Юнилайнен О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4063-7183>

Хоанг С.З. — <https://orcid.org/0000-0002-1647-2788>

Автор, ответственный за переписку: Олейчик И.В. — e-mail: i.oleichik@mail.ru

Как цитировать:

Олейчик И.В., Баранов П.А., Юнилайнен О.А., Хоанг С.З. Истероформные депрессии у пациенток молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):12–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206212>

Hysteroform depressions in young female patients

© I.V. OLEICHIK, P.A. BARANOV, O.A. YUNILAYNEN, S.Z. KHOANG

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the features of the psychopathological structure of depression in young women with hysteroform symptoms, as well as the features of auto-aggressive non-suicidal and suicidal behavior in these conditions.

Material and methods. The results of a clinical/psychopathological examination of 50 female adolescent patients, aged 16 to 25 years, with endogenous depressions with one of the following ICD-10 diagnosis: (F31.3-4, F34.0, F21.3-4 + F31.3-4, F60.X + F31.3-4) and prevail of hysteroform symptoms in the form of conversion/dissociative disorders in their clinical picture were analyzed.

Results. Depression was characterized by an acute onset due to a traumatic situation represented by difficulties in personal or family relationships (36%, $n=18$), bereavement reactions (28%, $n=14$) and problems in school/work (22%, $n=11$). The depressive triad had an erased character, the thymic component was represented by a variable character of affect with a predominance of dysphoria (38%, $n=19$) and anxiety (32%, $n=16$). The ideational component of the triad was detected in 50% of cases ($n=25$), while in 38% ($n=19$) there was ideational acceleration. In 44% of cases ($n=22$), dissociative disorders were noted in the form of delusional fantasizing, represented by symptoms close to the «multiple personality» phenomenon. Often there were obsessional disorders (58%, $n=29$), anxiety-phobic symptoms in the form of panic attacks (46%, $n=23$), isolated phobias (28%, $n=14$), social phobias (30%, $n=15$). In 40% of cases ($n=20$) the formation of overvalued hypochondriacal ideas was noted. Non-suicidal self-harm occurred in 41 patients (82%), in 42% of cases ($n=21$) the patients made suicide attempts that were distinguished by a low danger to life.

Conclusion. Hysteroform depressions in girls are characterized by polymorphism of the psychopathological structure, erosion of the depressive triad, originality of the clinical picture of dissociative disorders, presence of comorbid disorders, and frequent, but with a low danger to life suicidal attempts.

Keywords: endogenous depression, adolescence, dissociative and conversion disorders, non-suicidal auto-aggressive behavior, suicidal attempts.

Information about the authors:

Oleichik I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Baranov P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>

Yunilaynen O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4063-7183>

Khoang S.Z. — <https://orcid.org/0000-0002-1647-2788>

Corresponding author: Oleichik I.V. — e-mail: i.oleichik@mail.ru

To cite this article:

Oleichik IV, Baranov PA, Yunilaynen OA, Khoang SZ. Hysteroform depressions in young female patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):12–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206212>

В последние десятилетия тема изучения депрессий у молодых женщин остается остроактуальной ввиду неуклонного роста количества подобных состояний, а также учащения случаев аутоагрессивного и суицидального поведения, наблюдающихся в рамках данных расстройств [1–4]. Кроме того, не вполне изучены проявления описанного рядом авторов патоморфоза депрессивных расстройств у подобного контингента больных, наблюдаемого в течение последних десятилетий [5–7].

Распознавание депрессивных расстройств у молодых женщин осложнено значительной атипией, присущей аффективным нарушениям данного возраста: нередко клиническая картина депрессий «маскируется» симптомами иных психопатологических регистров, что приводит к позднему обращению к специалистам и соответственно несвоевременному началу терапии [8, 9]. Субсиндромальные признаки развивающихся депрессивных расстройств у подростков также отличаются атипией и не распознаются на начальных этапах, что в свою очередь приводит к раннему нарушению психосоциального функционирования [10, 11]. К сожалению, в последние годы в зарубежной психиатрии вследствие вытеснения феноменологического подхода психометрическим отмечается тенденция к изучению изолированных психопатологических феноменов без попыток определения их целостной взаимосвязи, что приводит к практическому отсутствию клинических классификаций юношеских депрессий, основанных на синдромальном принципе [12, 13].

С начала XX века исследователи начали изучать особые депрессии с проявлениями истеро-конверсионной симптоматики, преимущественно у женщин инволюционно-го возраста [14–16]. Авторы отмечали, что сочетание депрессии и истеро-конверсионных расстройств приводит к неблагоприятному исходу [17–19]. Несмотря на наличие подробных психопатологических исследований истеродепрессий у пациентов зрелого возраста [20–22], изучение подобных состояний у молодых женщин практически не проводилось [23], а в работах, касающихся психопатологических аспектов депрессий у юношей [8], депрессии с истероформной симптоматикой как отдельная клиническая группа не выделялись. В работе Н.В. Субботской [22] сделана попытка создания типологии истеродепрессивных состояний на основании взаимодействия психопатологи-

ческих доменов в структуре депрессии: позитивного, негативного, аффективного и поведенческого [22].

Цель работы — изучение особенностей психопатологической структуры депрессий с истероформной симптоматикой у молодых женщин, а также особенностей несуйцидального аутоагрессивного и суицидального поведения при этих состояниях.

Материал и методы

В исследование включены 50 пациенток юношеского возраста (16–25 лет), медиана 21 [18–24] год, страдавших эндогенными депрессиями. У 4% было диагностировано биполярное аффективное расстройство (F31.3-4), у 11% — циклотимия (F34.0), у 61% — шизотипическое расстройство с фазными биполярными аффективными колебаниями (F21.3-4+F31.3-4), у 25% — расстройство личности с биполярными фазами (F60.X+F31.3-4).

Критерий включения: доминирование в клинической картине депрессии истероформной симптоматики в виде конверсионных/диссоциативных расстройств.

Критерии не включения: наличие признаков тяжелого органического поражения ЦНС, соматические и неврологические заболевания в стадии декомпенсации.

Все больные находились на стационарном лечении в группе в клиническом отделении эндогенных приступообразных психозов отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ в 2017–2020 гг. Методами исследования были клинико-психопатологический и психометрический. Медиана баллов по шкале депрессии Гамильтона составила 27,5 [23,5–31].

Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации. Пациентки предоставили информированное согласие.

Результаты

Изученные нами состояния характеризовались гипотимией с сопутствующими диссоциативными и конверсионными проявлениями и возникали, как правило, на фоне субъективно значимой психотравмирующей ситуации (психогении).

Состояние, как правило, характеризовалось резким началом, тематика доминирующих переживаний первое время определялась психотравмирующей ситуацией, и в большинстве случаев была связана с трудностями в личных или семейных отношениях (36%, $n=18$), реакцией утраты (28%, $n=14$) или проблемами в учебе/работе (22%, $n=11$). У ряда больных (30%, $n=15$) отмечалась амнезия событий, происходивших непосредственно в момент психотравмирующей ситуации или некоторое время спустя. Переживания характеризовались эмоциональной насыщенностью, отмечались выраженная ранимость, слезливость, активное стремление вызвать сочувствие и эмоциональный отклик у знакомых и близких. Наблюдались также раздражительность, обидчивость: окружающие часто обвинялись в «безразличии». Зачастую поведение больных имело черты демонстративно-шантажного или манипулятивного: собственное состояние служило возможностью для получения каких-либо выгод. В клинической картине всех депрессий данного типа имели место многочисленные проявления конверсионной симптоматики (ощущение кома в горле, онемение конечностей по типу «носок и перчаток», явления астазии, абазии, афонии, сужение полей зрения; реже встречались явления психогенной рвоты). На фоне развития депрессивного состояния, по мере дезактуализации психогенных переживаний, отмечалась тенденция к эндогенизации депрессии с одновременным учащением конверсионных и диссоциативных проявлений.

Депрессивная триада в рамках истероформных депрессий в большинстве случаев имела стертый характер. Тимический компонент был представлен изменчивым характером аффекта с преобладанием дисфории (38%, $n=19$) и тревоги (32%, $n=16$), вместе с тем в 70% ($n=35$) случаев отмечалось появление кратковременных эпизодов гипомании, которые длились обычно на протяжении нескольких часов. Идеаторный компонент триады при объективном обследовании выявлялся в 50% случаев ($n=25$): отмечались отчетливые трудности при концентрации внимания, заторможенность, замедленность мышления, «пустота» в голове. В то же время в 38% ($n=19$) случаев имела место определенная идеаторная ускоренность, сопровождающаяся «речевым напором». Моторный компонент триады выявлялся в 40% ($n=20$) случаев и проявлялся в виде некоторой скованности в движениях, которая иногда сменялась повышенной активностью, желанием двигаться, что иной раз достигало степени ажитации (18%, $n=9$).

Как правило, состояние характеризовалось отсутствием четкого суточного ритма (54%, $n=27$), реже — инвертированным суточным ритмом (18%, $n=9$). Отмечались соматовегетативные расстройства в виде запоров (52%, $n=26$), резкого снижения аппетита (54%, $n=27$), вплоть до практически полного отказа от пищи (14%, $n=7$), или же, напротив, его увеличения (18%, $n=9$), а также выраженные трудности при засыпании (68%, $n=34$), связанные с наплывом мыслей на тему психотравмирующей ситуации, и частые ночные пробуждения. Некоторые пациентки жаловались на отсутствие чувства сна (18%, $n=9$), несколько реже, в 14% ($n=7$) случаев, напротив, отмечалась гиперсомния. Сверхценные идеи самообвинения наблюдались в 44% ($n=22$) случаев. Нередко (42%, $n=21$) вектор вины был направлен на окружающих.

В ряде случаев (44%, $n=22$) отмечались диссоциативные расстройства в виде бредоподобного фантазирования, которое было представлено симптоматикой, близ-

кой к феномену «множественной личности»: у пациенток появлялось ощущение одновременного сосуществования нескольких субличностей, которые могли вести диалоги внутри головы, представлялись в воображении визуально, вплоть до деталей одежды, нередко имели свое имя и характер. Со слов больных, появление «новых личностей» было подконтрольно сознанию, но в ряде случаев (12%, $n=6$) отмечалось «вытеснение собственного «Я» субличностями», суждения которых приобретали императивный характер, что по сути приближало клиническую картину бредоподобного фантазирования к проявлениям психических автоматизмов. У некоторых больных (28%, $n=14$) имело место появление «галлюцинаций воображения», тематика которых была тесно связана с психотравмирующими событиями: пациентки «видели» умерших родственников или «ощущали» их присутствие рядом с собой, чувствовали их прикосновения, испытывая при этом выраженный дискомфорт и страх. Характерным было критическое отношение к данной симптоматике: больные, высказывая жалобы на «видения», «галлюцинации», считали их болезненными и искали помощи, моральной поддержки у знакомых и близких. Почти в $1/4$ (22%, $n=11$) изученных случаев отмечались проявления символического мышления, которое характеризовалось выявлением в окружающем различных «знаков», «символов». Подобные идеи не достигали бредового уровня и трактовались в рамках проявлений «интуиции» или «мистического предвидения».

Нередко у пациенток отмечались обсессивные расстройства (58%, $n=29$), проявлявшиеся в виде навязчивых размышлений (46%, $n=23$), контрастных навязчивостей (36%, $n=18$) и овладевающих представлений (22%, $n=11$), тематика которых была в той или иной степени связана с психотравмой. Тревожно-фобическая симптоматика в рамках истероформных депрессий проявлялась в виде панических атак (46%, $n=23$), изолированных фобий (28%, $n=14$), социальных фобий (30%, $n=15$). Сверхценные идеи метафизического содержания наблюдались почти у $1/4$ (24%, $n=12$) обследуемых больных: они отличались простотой и примитивизмом фабулы с культурально обусловленной мистической направленностью последней. В 40% ($n=20$) случаев отмечалось формирование сверхценных ипохондрических идей: в попытках объяснить свое болезненное состояние пациентки прибегали к изучению многочисленных медицинских источников в интернете, обращались к врачам различных специальностей. В ряде случаев (32%, $n=16$) до посещения психиатра больные попадали в поле зрения терапевтов и неврологов по поводу истеро-конверсионных расстройств, которые ошибочно трактовались пациентками как проявление соматического или неврологического неблагополучия. Довольно часто (64%, $n=32$) отмечались деперсонализационные расстройства, которые, как правило, имели преходящий характер и проявлялись в виде ауто- и аллопсихических вариантов на фоне эпизодов усиления тревоги. Они характеризовались чувством «приглушенности эмоций» (36%, $n=18$) и ощущением «нереальности окружающего» (34%, $n=17$). Истероформным депрессиям нередко сопутствовали сверхценные дисморфические расстройства, проявлявшиеся выраженным недовольством собственной внешностью (68%, $n=34$), что в 32% случаев ($n=16$) сопровождалось нарушением пищевого поведения в виде резких самоограничений в еде или же компульсивного переедания с последующим вызовом рвоты.

Практически в $1/2$ случаев отмечалась склонность к злоупотреблению спиртными напитками (44%, $n=22$) или психоактивными веществами (38%, $n=19$). Это служило способом «справиться с состоянием», «обуздать неконтролируемые эмоции», «подавить обиду и раздражение», а также являлось своего рода «сигналом» о «невыносимости» своего душевного состояния для окружающих.

Несуицидальные самоповреждения (НССП) имели место у 41 (82%) пациентки и, как правило, совершались во время различных конфликтов и ссор с близким, при этом, несмотря на присущую данной разновидности депрессий импульсивность поступков, практически всегда учитывался эффект, при котором подобные действия способны оказывать на окружающих, а также на последствия для физического здоровья, которые в результате могут возникнуть: в частности, отмечался расчет на дальнейшее бесследное заживление увечий. В итоге в большинстве случаев НССП были представлены нанесением поверхностных самопорезов на видимые части тела лезвием либо иным, нередко «условно острым», предметом, таким как, к примеру, линейка или тупой нож (78%, $n=39$), или же ограничивались нанесением ударов по своему телу (44%, $n=22$). В ряде случаев (30%, $n=15$) девушки были склонны с помощью царапин наносить определенные символы или слова на предплечья. Таким способом они стремились продемонстрировать окружению тяжесть своего состояния, остановить его «неправильное» поведение, показав, что оно вызывает желание у пациентки причинить себе боль. Помимо этого, аутоагрессивные действия в рамках данной разновидности депрессий совершались во время особых состояний, характеризовавшихся ощущением потери контроля над собой («истерика» с криками, плачем), когда пациенткам не хватало сил «прекратить рыдания», «переключиться» (38%, $n=19$): с помощью совершения НССП они пытались сместить фокус внимания с тягостных эмоций на физические ощущения. В этих случаях чаще всего наблюдались удары по своему телу, укусы, нанесение царапин, «расковыривание» корочек от прежних ранок и расчесов. Подобные эпизоды, как правило, длились несколько часов.

На фоне углубления симптоматики истероформных депрессий формировались антивитаальные размышления, которые в 42% ($n=21$) случаев вели к совершению суицидальных попыток. Последние, как правило, были призваны показать окружающим «тяжесть» своего психологического состояния. Обращали на себя внимание как импульсивность совершения суицидальных действий (внезапное возникновение на фоне каких-либо конфликтов или недомолвок с окружающими), так и «условная легкость»: в большинстве случаев для суицидальных попыток выбирались такие лекарственные препараты и их дозировки, которые позволяли бы исключить возможность летального исхода (28%, $n=14$), а самопорезы, совершенные «с суицидальной целью», были поверхностными и наносились на хорошо видимых участках кожи (10%, $n=5$). В 22% ($n=11$) случаев пациентки выходили на балкон, подолгу стояли у окна или края платформы метро, намереваясь прыгнуть. Как правило, о попытке сообщалось заранее или же она совершалась в присутствии

кого-то из близких, обычно оставлялась «предсмертная записка». Нередко сообщение о нежелании жить выступало в качестве своеобразной манипуляции, чтобы добиться желаемого результата от знакомых и близких: например, для того чтобы обратить на себя внимание значимого лица, заставить его сохранить отношения с пациенткой. Таким образом, как НССП, так и суицидальные попытки представляли собой лишь часть общего демонстративно-шантажного поведения, с помощью которого пациенткам удавалось манипулировать семьей или близкими людьми.

Перед совершением суицидальной попытки пациентки были склонны подробным образом продумывать, как будут выглядеть их собственные похороны, моделировать в своем воображении возможную реакцию близких, с их грядущим сожалением о произошедшем и идеями вины по отношению к больной. Планирование суицидальных действий нередко характеризовалось своеобразной изощренностью: так, к примеру, одна из пациенток пыталась придумать целый квест, пройдя который, родственники должны были в итоге прийти к ее «безжизненному телу»; другая, решив повеситься в саду возле дома, длительно «организовывала место действия»: вынесла табурет и скакалку, сообщила в социальных сетях о своем намерении и наблюдала, как на все это отреагируют знакомые.

НССП в рамках истероформных депрессий встречались в 82% ($n=41$) случаев, сочетание НССП и суицидальных попыток — в 36% ($n=18$), а изолированные суицидальные попытки — лишь в 8% ($n=4$). Чаще всего в рамках истероформных депрессий с НССП совершались демонстративные (76%, $n=38$) и импульсивные самоповреждающие (70%, $n=35$) действия, наиболее редко — деперсонализационные (12%, $n=6$). Самой частой (78%, $n=39$) стратегией осуществления НССП при истероформных депрессиях являлось «воздействие на других».

Заключение

Депрессии с истероформной симптоматикой, наблюдающиеся у молодых женщин, характеризуются психогенным началом, стертостью депрессивной триады, доминированием дисфорического и тревожного аффекта, частым отсутствием суточного ритма и наличием эпизодов инверсии аффекта, своеобразием диссоциативных феноменов, близких к расстройству множественной личности. Кроме того, в структуре данных депрессий нередко имели место дисморфофобические, деперсонализационные и обсессивно-фобические расстройства. Чаще всего в рамках истероформных депрессий с НССП совершались демонстративные импульсивные самоповреждающие действия, а наиболее распространенной стратегией осуществления НССП являлось «воздействие на других». Суицидальные попытки, осуществляемые в рамках данных депрессивных состояний, отличались непродуманностью и невысокой степенью опасности для жизни.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е. Факторы риска увеличения частоты и ранней манифестации депрессий в современной подростковой популяции. *Психиатрия*. 2020;18(3):6-13. Mazaeva NA, Kravchenko NE. Risk Factors for the Increase in Frequency and Earlier Manifestation of Depression in Adolescent Population of Today. *Psikhiatriya*. 2020;18(3):6-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-6-13>
- Finning K, et al. The association between child and adolescent depression and poor attendance at school: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2019;245:928-938. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.055>
- Byrne ML, et al. Adolescent-onset depression: are obesity and inflammation developmental mechanisms or outcomes? *Child Psychiatry & Human Development*. 2015;46(6):839-850. <https://doi.org/10.1007/s10578-014-0524-9>
- Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*. 2017;143(8):783. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
- Урываев В.А. Российская молодежь в эпоху трансформации общества: поколение XP и поколения X, Y, Z. *Медицинская психология в России: электронный научный журнал*. 2017;9(5):46. Uryaev VA. Rossiyskaya molodezh v epokhu transformatsii obshchestva pokolenie XP i pokoleniya X, Y, Z. *Meditsinskaya Psikhologiya v Rossii Elektronnyy Nauchnyy Zhurnal*. 2017;9(5):46. (In Russ.). https://www.mprj.ru/archiv_global/2017_5_46/nomer11.php
- Кравченко Н.Е., Мазаева Н.А. Нозоморфоз психической патологии, наблюдаемой у подросткового контингента ПНД. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2020;(3-4):4-8. Kravchenko NE, Mazaeva NA. Nosomorphosis of mental pathology observed in adolescent pnd contingent. *Sovremennaya Terapiya v Psihiiatrii i Nevrologii*. 2020;(3-4):4-8. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/nozomorfoz-psihicheskoy-patologii-nablyudaemoy-u-podrostkovogo-kontingenta-pnd/viewer>
- Bor W, et al. Are child and adolescent mental health problems increasing in the 21st century? A systematic review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014;48(7):606-616. <https://doi.org/10.1177/0004867414533834>
- Олейчик И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(2):10-18. Oleichik IV. Psychopathology, typology and nosological evaluation of juvenile endogenous depressions: a clinical and follow-up study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(2):10-18. (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psihiatrii-im-s-s-korsakova/2011/2/031997-7298201122>
- Кравченко Н.Е. Клиническая эффективность стимулотона при лечении непсихотических депрессивных расстройств у подростков. *Психиатрия*. 2005;1(1):50-54. Kravchenko NE. Klinicheskaya effektivnost' stimulotona pri lechenii nepсихотических depressivnykh rasstroivst u podrostkov. *Psikhiatriya*. 2005;1(1):50-54. (In Russ.). <https://www.psychiatry.ru/stat/190>
- Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*. 1998;18(7):765-794. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(98\)00010-5](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00010-5)
- Gledhill J, Garralda ME. Sub-syndromal depression in adolescents attending primary care: frequency, clinical features and 6 months outcome. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2013;48(5):735-744. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0572-z>
- Breslau J, et al. Racial/ethnic differences in perception of need for mental health treatment in a US national sample. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2017;52(8):929-937. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1400-2>
- Lu W. Adolescent depression: national trends, risk factors, and healthcare disparities. *American Journal of Health Behavior*. 2019;43(1):181-194. <https://doi.org/10.5993/AJHB.43.1.15>
- Watson R, et al. Understanding anhedonia: A qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2020;29(4):489-499. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01364-y>
- Gaupp R, Berrios GE, Pomarol-Clotet E. Depressive states in old age. *History of Psychiatry*. 2000;11(42):213-215. <https://doi.org/10.1177/0957154X0001104205>
- Reiss E. Konstitutionelle Verstimmung und manisch-depressives Irresein. *Zeitschrift Für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1910;2(1):347-628. <https://doi.org/10.1007/BF02866357>
- Беляков М.И. Психогенные депрессии в судебно-психиатрической практике. *Проблемы судебной психиатрии*. М., 1959;67-189. Belyakov MI. Psikhogennyye depressii v sudebnopsikhiatricheskoj praktike. *Problemy Sudebnoy Psikhiatrii*. Moscow, 1959;67-189. (In Russ.).
- Фелинская Н.И. О понятии и классификации пограничных состояний. *Проблемы судебной психиатрии*. 1970;(19):86-88. Felinskaya NI. O ponyatii i klassifikatsii pogranichnykh sostoyaniy. *Problemy Sudebnoy Psikhiatrii*. 1970;(19):86-88. (In Russ.).
- Елисеев Ю.И. К клинической динамике реактивной депрессии (по данным катамнестических наблюдений). *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1966;(12):1841. Eliseev YuI. K klinicheskoy dinamike reaktivnoy depressii po dannym katamnesticheskikh nablyudenyi *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii*. 1966;(12):1841. (In Russ.).
- Дубницкая Э.Б. О клинических особенностях синдрома истерической ипохондрии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 1977;(5):733-739. Dubnitskaya EB, About the clinical features of the syndrome of hysterical hypochondria. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii*. 1977;(5):733-739. (In Russ.).
- Плотников С.М., Ковалев Ю.В. *Истерические маски циклотимии в климатическом возрасте*. И.: Издательство Удмуртского государственного университета; 1992. Plotnikov SM, Kovalev YuV. *Istericheskie maski tsiklotimii v klimaktericheskom vozraste*. I.: Izdatelstvo Udmurtskogo gosudarstvennogo universiteta; 1992. (In Russ.).
- Субботская Н.В. Психопатоподобные депрессии с истерическими расстройствами. Ч. 1. *Психиатрия*. 2018;1(77):32-38. Subbotskaya Nv. Psychopathy like depressions with hysterical disorders (part 1). *Psikhiatriya*. 2018;1(77):32-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-77-32-38>
- Левченко Н.С., Олейчик И.В. Клинико-психопатологические особенности эндогенных депрессий у пациенток молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5-2):27-34. Levchenko NS, Oleichik IV. Clinical and psychopathological features of endogenous depressions in young women. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):27-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105227>

Поступила 03.03.2022

Received 03.03.2022

Принята к печати 22.03.2022

Accepted 22.03.2022

Динамика постпсихотических депрессий в юношеском возрасте

© В.Г. КАЛЕДА, Д.В. ТИХОНОВ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление психопатологических особенностей постпсихотических депрессий, формирующихся в рамках становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте.

Материал и методы. Обследованы 56 пациентов юношеского возраста (средний возраст 19,7±2,5 года) мужского пола с постпсихотическими депрессиями (F20, F25).

В исследовании использовались клинико-психопатологический, психометрический и статистический методы. Для психометрической оценки депрессивной симптоматики применялась шкала HDRS-21, суицидальный риск оценивался с помощью шкалы SSI.

Результаты. При становлении первой ремиссии выявлено два типа постпсихотических депрессий: 1-й тип — с преобладанием позитивной (58,93%, $n=33$) и 2-й тип — с негативной (41,07%, $n=23$) аффективностью. Установлены достоверные различия по структуре первого приступа ($\chi^2=7,8$; $p=0,02$). При депрессиях 1-го типа средний балл по шкале HDRS-21 составил 17,49±7,49, с наибольшим количеством баллов по подшкалам «пониженное настроение» (2,81±0,83) и «тревога психическая» (2,88±0,45). Средний балл по шкале SSI составил 7,81±6,46. Антивитальные размышления отмечались у 75,76% ($n=25$) пациентов. При депрессиях 2-го типа средний балл по шкале HDRS-21 составил 23,68±9,24 (наибольшее количество баллов зафиксировано по подшкалам «пониженное настроение» — 2,44±0,73, «работа и активность» — 3,19±0,89). Средний балл по шкале SSI составил 12,30±8,47.

Заключение. Проведенное исследование показало неоднородность течения постпсихотических депрессий, возникающих после манифестного психотического эпизода юношеского возраста. Были выявлены различия в структуре депрессий, важные для терапевтической тактики и прогноза заболевания.

Ключевые слова: постпсихотическая депрессия, негативная аффективность, позитивная аффективность, ремиссия, манифестный эндогенный психоз юношеского возраста.

Информация об авторах:

Каледа В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Тихонов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

Автор, ответственный за переписку: Тихонов Д.В. — e-mail: denvt@list.ru

Как цитировать:

Каледа В.Г., Тихонов Д.В. Динамика постпсихотических депрессий в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6 вып. 2):17–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206217>

The course of postpsychotic depressions in adolescence

© V.G. KALEDA, D.V. TIKHONOV

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To identify psychopathological features of postpsychotic depressions formed within the achievement of remission after the first psychotic episode in adolescence.

Material and methods. Fifty-six male patients of adolescent age (average age 19.7±2.5 years) with postpsychotic depression (F20, F25) were enrolled. The study used clinical-psychopathological, psychometric and statistical methods. HDRS-21 was used for psychometric assessment of depressive symptoms, and suicidal risk was assessed using SSI.

Results. There were two types of post-psychotic depression: type 1 with a positive affectivity (58.93%, $n=33$) and type 2 with negative affectivity (41.07%, $n=23$). Significant differences in the structure of the first psychosis were found ($\chi^2=7.8$; $p=0.02$). In the case of depression type 1, the HDRS-21 score was 17.49±7.49 points with the largest number of points on the sub-scales «low mood» (2.81±0.83) and «mental anxiety» (2.88±0.45). The SSI average score was 7.81±6.46. Anti-vital thinking was noted by 75.76% ($n=25$). In the case of depression type 2, the HDRS-21 average score was 23.68±9.24 points (the largest number of points was fixed in the sub-scales «low mood» — 2.44±0.73, «work and activity» — 3.19±0.89). The SSI average score was 12.30±8.47.

Conclusion. The study showed the heterogeneity of the course of postpsychotic depressions that occur after a manifest psychotic episode of adolescence. Differences in the structure of depression were identified, which are important for therapeutic tactics and prognosis of the disease.

Keywords: postpsychotic depression, negative affectivity, positive affectivity, remission, manifest psychosis in adolescence.

Information about the authors:

Kaleda V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Tikhonov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

Corresponding author: Tikhonov D.V. — e-mail: denvt@list.ru

To cite this article:

Kaleda VG, Tikhonov DV. The course of postpsychotic depressions in adolescence. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206217>

Согласно данным современной литературы, развитие постпсихотических депрессий сопряжено с увеличением длительности становления ремиссии [1–3], усложнением ее структуры [4–6]. Постпсихотические депрессии юношеского возраста имеют ряд особенностей, обусловленных как соматоэндокринной, так и психологической незрелостью лиц данного возрастного периода, что определяет полисиндромальную структуру данных состояний, включающую когнитивные нарушения, психопатоподобные реакции, тревожно-фобические и сенесто-ипохондрические расстройства, неконгруэнтные осевым психотическим расстройствам [7–9]. Около $\frac{1}{3}$ незавершенных суицидов у пациентов, перенесших первый психотический эпизод, приходится на момент развития постпсихотической депрессии [10–13], при этом, по данным ряда исследователей, наибольший риск аутоагрессивных действий приходится на юношеский возраст [14–17]. Тем не менее исследования особенностей постпсихотических депрессий юношеского возраста малочисленны и носят единичный характер [18, 19].

Цель данного исследования — выявление основных психопатологических симптомов в рамках постпсихотического депрессивного эпизода у пациентов юношеского возраста, перенесших первый психотический приступ.

Материал и методы

В выборку включены 56 пациентов мужского пола, находившиеся на стационарном лечении с диагнозами, соответствующими критериям F20, F25 по МКБ-10. Средний возраст пациентов составлял $19,7 \pm 2,5$ года.

Критерии включения: юношеский возраст (от 16 до 25 лет включительно), депрессивное состояние после перенесенного первого психотического эпизода, соответствующего диагностическим критериям шизофрении или шизоаффективного расстройства (F20, F25 по МКБ-10), подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, активное злоупотребление психоактивными веществами, актуализация приступообразующей симптоматики, наличие тяжелой сопутствующей соматической или неврологической патологии, препятствующей исследованию.

В исследовании использованы клинико-психопатологический, психометрический и статистический методы. Для психометрической оценки применялись шкалы Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-21) и Scale for Suicide Ideations (SSI) [20, 21].

Работа соответствовала положениям Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики и проводилась с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников.

Применялся непараметрический метод χ^2 Пирсона для оценки значимости выявляемых характеристик.

Результаты

В большинстве наблюдений постпсихотические депрессии развивались после редукции приступообразующих психотических расстройств. Стоит отметить, что на данном этапе для юношей гораздо более значимы были выраженные когнитивные и депрессивные расстройства, нежели остаточная продуктивная психотическая симптоматика, носившая аттенуированный характер [22] и проявлявшаяся преимущественно при психоэмоциональных нагрузках. К аффективным и когнитивно-мнестическим расстройствам, как и к самому факту наличия психической болезни, юноши относились с гораздо большей критикой, чем к психотическим расстройствам. Нарушения концентрации внимания, восприятия и усвоения новой информации, сниженная работоспособность и высокая психическая утомляемость в сочетании с характерными для подростков инфантильностью, зависимостью от общественного мнения и склонностью к самостигматизации определяли высокую частоту возникновения несуицидальных самоповреждений, антивитаальных и суицидальных мыслей. Большинство (69,64%, $n=39$) больных на постприступном этапе хотя бы один раз задумывались о самостоятельном уходе из жизни как варианте избегания неблагоприятного исхода заболевания. У $\frac{1}{3}$ (28,57%, $n=16$) пациентов было выявлено несуицидальное аутоагрессивное поведение легкой или средней степени тяжести (порезы, ожоги, нанесение татуировок в болезненных местах), вызванное желанием снять чувство внутреннего напряжения, обратить внимание близких на тяжесть депрессивных переживаний. Возрастными особенностями поведения определялось и снижение приверженности лечению вскоре после редукции основного массива психотических расстройств. После перенесенного приступа, на фоне выраженных аффективных переживаний, 48,21% ($n=27$) обследуемых демонстрировали снижение комплаентности к проводимому лечению с отказом от поддерживающей психотерапии. Мотивом данного решения являлось отрицание наличия рецидивирующего психического заболевания и убежденность в стойкости терапевтического эффекта, полученного в ходе лечения [23]. Важным фактором снижения комплаенса являлось затяжное течение постпсихотических депрессий, в ряде случаев превышающее длительность острого психотического состояния в 4–5 раз. В подобных случаях юноши теряли веру в возможность, по их мнению, излечения и стремились прекратить назначенную им терапию. Также необходимо отметить, что большинство обследуемых (73%, $n=41$) перенесли транзиторные (до 14 дней) адаптационные депрессивные реакции, обусловленные осознанием манифеста психической болезни. Дан-

Соотношение структуры первого психотического приступа с типом постпсихотической депрессии
Correlation of the structure of the first psychotic attack with the type of postpsychotic depression

Структура первого приступа	1-й тип — с преобладанием позитивной аффективности (n=33)	2-й тип — с преобладанием негативной аффективности (n=23)	Всего (n=56)
Аффективно-бредовой	19 (33,93%)	6 (10,71%)	25 (44,64%)
Галлюцинаторно-бредовой	11 (19,64%)	7 (12,50%)	18 (32,14%)
Кататоно-бредовой	3 (5,36%)	10 (17,86%)	13 (23,21%)

ные состояния, как правило, не требовали дополнительно фармакологического вмешательства и проходили на фоне психообразовательной работы с пациентом.

Исходя из особенностей ведущей симптоматики, наблюдаемые постприступные депрессивные состояния были разделены на два типа: с ведущей позитивной (1-й тип) либо негативной (2-й тип) аффективностью. Стоит отметить, что, согласно проведенному ретроспективному анализу, 1-й тип подобных депрессий чаще развивался после манифестных психотических приступов с преобладанием аффективно-бредовой и галлюцинаторно-бредовой симптоматики, тогда как депрессии 2-го типа чаще формировались после психозов кататоно-бредовой структуры (см. таблицу). Установлены достоверные различия в структуре первого приступа ($\chi^2=7,8$; $p=0,02$).

Постпсихотические депрессии 1-го типа отличались стойким снижением фона настроения, сопровождаемого переживаниями тоскливо-тревожного характера, астенизацией, нарушениями сна и аппетита. Были характерны идеи самообвинения, высказывания об отсутствии перспектив в жизни, пессимизм в отношении собственных способностей. У части обследуемых больных определялись деперсонализационно-дереализационные расстройства, сопровождающиеся переживанием отчужденности от окружающего. На фоне нарастания астении возникали мысли о собственной беспомощности, идеи ущерба от перенесенной болезни, тягостные переживания зависимости от опекающих близких и от необходимости регулярного приема лекарств. Пациенты отказывались от продолжения лечения, подбора терапии, мотивируя это бессмысленностью борьбы с хроническим деструктивным заболеванием. Эпизодически тревожные руминации сопровождалась двигательной ажитацией с формированием суицидальной настроенности. Антивитальные размышления развивались на фоне улучшения мыслительной деятельности после перенесенного приступа, становления критики к психотическим переживаниям, осознания наличия болезни и тяжести ее последствий. Данные явления наблюдались у 75,76% (n=25) обследованных данной подгруппы (44,65% от всей выборки). Отмечался страх перед будущим, которое представлялось полным лишений, падением социальной и профессиональной активности, инвалидизацией. Длительность данного этапа составляла $1,2 \pm 0,2$ мес. Средний балл по шкале HDRS-21 составил $17,49 \pm 7,49$, что указывает на развитие депрессивных расстройств от легкой до крайне тяжелой степени тяжести (наибольшее количество баллов зафиксировано по подшкалам «пониженное настроение» — $2,81 \pm 0,83$, «тревога психическая» — $2,88 \pm 0,45$). Средний балл по шкале SSI составил $7,81 \pm 6,46$ (набравшие 6 и более баллов попадают в группу суицидального риска).

Несмотря на общую схожесть, среди депрессий данного типа в зависимости от преобладающих симптомов были

выделены тревожный, астеноипохондрический и тоскливый варианты подобных депрессивных состояний, что было важно для выбора оптимальной антидепрессивной терапии.

Тревожный вариант (42,4%, n=14) характеризовался доминированием чувства беспокойства, эпизодами безотчетного страха, сопровождавшимися ощущением «неизбежно надвигающейся катастрофы». Утрированно трагично воспринимая психотические переживания, пациенты выглядели беспокойными, хмурыми, с недоверием относились к словам врача о возможном улучшении состояния. На пике тревоги эпизодически отмечалась кратковременная актуализация приступообразующей симптоматики. Несмотря на благоприятный характер течения данного варианта постпсихотической депрессии, опасность представляли эпизоды тревожной ажитации, при которых пациенты прибегали к любым способам снижения интенсивности тревожных переживаний — от бесконтрольного употребления лекарств до нанесения самоповреждений.

Астеноипохондрический вариант (36,36%, n=12) возник преимущественно у лиц с тревожно-мнительными чертами характера и отличался преобладанием гипотимии, физической ослабленности, вегетососудистых нарушений с сопутствующим страхом соматического заболевания. Обследуемые жаловались на тахикардию, головные боли по типу «каски», «обруча», приливы жара, нарушения восприятия звуков и зрительные искажения. Кроме того, переживания затрагивали психическое функционирование: пациенты отмечали ухудшение когнитивных функций, снижение эмоционального резонанса, болезненно переживали чувство собственной измененности. Больные старались оберегать себя от стрессов, эмоциональных нагрузок, опасаясь возможного рецидива психоза.

При *тоскливом варианте* (21,21%, n=7) пациенты демонстрировали стойко сниженный фон настроения, сопровождающийся витальной тоской, идеями вины и неполноценности, переживаниями выраженного когнитивного снижения, усугубляющегося идеаторной заторможенностью. При данном варианте течения заболевания наблюдался высокий процент преждевременных отказов от лечения ввиду пессимистичной настроенности пациентов к перспективам проводимой терапии. На фоне описываемого состояния у обследуемых легко возникали антивитальные и суицидальные мысли, что требовало усиленного наблюдения медицинского персонала в первые дни лечения в связи с высокой опасностью самоповреждения.

Постпсихотические депрессии с *негативной аффективностью* (2-й тип) были отмечены у 41,07% больных (см. таблицу). Спектр нарушений в этой подгруппе распространялся от астенодисфорических до апатических состояний. Данные депрессии, несмотря на проводимую антидепрессивную терапию, имели отчетливую тенденцию к затяжному течению ($10 \pm 3,7$ мес), превосходя по длительности

непосредственно сам психотический эпизод. Стоит отметить, что у многих больных расстройства из круга негативной аффективности в значительной мере амальгамировались с их личностью: формировалось пессимистическое мировоззрение с нарастающим эгоцентризмом, сочетавшееся с пассивностью, непереносимостью стрессов и тяжелых нагрузок. У $1/2$ (47,83%, $n=11$) обследуемых отмечалось снижение социального функционирования с отказом от профессиональной и учебной деятельности, что снижало их качество жизни и усиливало социальную изоляцию. Средний балл по шкале HDRS-21 составил $23,68 \pm 9,24$, что указывает на развитие депрессивных расстройств от средней до крайне тяжелой степени тяжести (наибольшее количество баллов зафиксировано по подшкалам «пониженное настроение» — $2,44 \pm 0,73$, «работа и активность» — $3,19 \pm 0,89$). Средний балл по шкале SSI составил $12,30 \pm 8,47$ (набравшие 6 и более баллов попадают в группу суицидального риска).

Астенодисфорический вариант (39,13%, $n=9$) характеризовался выраженной истощаемостью, сопровождаемой раздражительностью и апатией на фоне нерезко сниженного настроения. Данные пациенты отличались угрюмостью, нелюдимостью, стремлением минимизировать социальные контакты и делегировать свои профессиональные и бытовые обязанности ближайшему окружению. Любая деятельность вызывала чувство психической усталости, на фоне которой отчетливо проявлялась эмоциональная лабильность с вспышками злости, вербальной агрессии к близким. Нередко отмечались стойкие антивитальные размышления, сопровождавшиеся несуйцидальными самоповреждениями по типу поверхностных самопорезов и ожогов.

Апатические депрессии (60,87%, $n=14$) у больных, переживших психотический эпизод, отличались падением жизненного тонуса, притуплением эмоциональных реакций с отсутствием мотивации к какой-либо деятельности, быстрым нарастанием слабости на фоне нерезко сниженного фона настроения. Обследуемые были равнодушны к собственному здоровью, проводимому лечению, не видели смысла в дальнейшей реабилитации и возобновлении трудовой деятельности. Как правило, данные пациенты избегали социальных контактов, стремились к покою и уединению.

Заключение

Проведенное исследование показало неоднородность течения постпсихотических депрессий, возникающих после манифестного психотического эпизода юношеского возраста. Были выявлены как общие для данных состояний характеристики, такие как высокий суицидальный риск, выраженность когнитивно-мнестических нарушений, пониженный комплаенс, так и различия в структуре данных депрессий, важные для подбора психофармакотерапевтической и психореабилитационной тактики и прогноза заболевания. Тем не менее требуется дальнейшее исследование данной темы на большей выборке больных для оценки корреляции типа постпсихотической депрессии с качеством сформировавшейся ремиссии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тювина Н.А., Магомедова Д.О., Морозова В.Д. Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):24-30.
Tjuvina NA, Magomedova DO, Morozova VD. The typology and clinical features of depressions during a period of remission in paroxysmal schizophrenia. *Nevrologija, Nejropsihiatrija, Psihosomatika*. 2017;9(3):24-30. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-24-30>
2. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М. и др. Диссоциированная постприступная депрессия при первом эпизоде шизофрении: исследование самостигматизации. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(1):17-23.
Antokhin EYu, Budza VG, Kryukova EM, et al. Dissociated post-psychotic depression in the first schizophrenic episode: investigation of self-stigma. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019;29(1):17-23. (In Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37342042>
3. Griffiths SL, Leighton SP, Mallikarjun PK, et al. Structure and stability of symptoms in first episode psychosis: a longitudinal network approach. *Translational Psychiatry*. 2021;11(1):567.
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01687-y>
4. Смудевич А.Б., Брико Н.И., Андрищенко А.В. и др. Коморбидность депрессии и расстройств неаффективного шизофренического спектра: клинико-эпидемиологическое исследование ЭДИП. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1-2):16-19.
Smulevich AB, Briko NI, Andriushchenko AV, et al. Comorbidity of depression and nonaffective — schizophrenia spectrum disorders: the clinical-epidemiological study edip. *Zhurnal Nevrol. i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(1-2):16-19. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151151126-19>
5. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М. и др. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: диссоциированная постприступная депрессия с позитивной аффективностью. Часть II. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(6):10-17.
Antokhin EYu, Budza VG, Kryukova EM, et al. Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: dissociated post-attack depression with positive affectivity. Part II. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017;19(6):10-17. (In Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32340221>
6. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М. и др. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: диссоциированная постприступная депрессия с негативной аффективностью. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;1:7-15.
Antokhin EYu, Budza VG, Kryukova EM, et al. Psychopathology of depressions at the post-phase stage of the first episode of schizophrenia: dissociated post-attack depression with negative affectivity. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2018;20(1):7-15. (In Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32706339>
7. Jaworska N, MacQueen G. Adolescence as a unique developmental period. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2015;40(6):386-386.
<https://doi.org/10.1503/jpn.150268>
8. Цуцурковская М.Я., Копейко Г.И., Олейчик И.В. и др. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенностях терапии. *Психиатрия*. 2003;5(5):21-28.
Tsuksul'kovskaya MYa, Kopeyko GI, Oleychik IV, et al. The role of adolescent psychobiological characteristics in the formation of the clinical picture of depression and specific therapy. *Psikhiatriya*. 2003;5(5):21-28. (In Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18758271>
9. Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е., Деметьева Л.А. Особенности депрессивных расстройств настроения у подростков. *Психиатрия*. 2017;74:38-45.
Mazaeva NA, Kravchenko NE, Demetyeva LA. Features of depressive mood disorders in adolescents. *Psikhiatriya*. 2017;74:38-45. (In Russ.).
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29932773>

10. Kohler CG, Lallart EA. Postpsychotic depression in schizophrenia patients. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4(4):273-278. <https://doi.org/10.1007/s11920-996-0046-7>
11. Конева О.В., Семке А.В. Качество жизни больных постпсихотической депрессией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2007;3(46):11-13. Koneva OV, Semke AV. Quality of life in patients with post-schizophrenic depression. *Sibirskij Vestnik Psikiatrii i Narkologii.* 2007;3(46):11-13. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12791783>
12. Inoue K, Otsuka K, Onishi H, et al. Multi-institutional survey of suicide death among inpatients with schizophrenia in comparison with depression. *Asian J Psychiatr.* 2019;48:10-19. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101908>
13. Bornheimer LA. Suicidal ideation in first-episode psychosis (FEP): Examination of symptoms of depression and psychosis among individuals in an early phase of treatment. *Suicide & Life-Threatening Behavior.* 2019;49(2):423-431. <https://doi.org/10.1111/sltb.12440>
14. Крылова Е.С., Кулешов А.А., Бебуришвили А.А., Калед В.Г. Особенности аутоагрессивного поведения при пограничном и нарциссическом расстройстве личности в юношеском возрасте. *Психическое здоровье.* 2020;12:37-47. Krylova ES, Kuleshov AA, Beburishvili AA, Kaleda VG. Autoaggressive behavior in patients with narcissistic and borderline personality disorder in youth. *Psichicheskoe Zdorov'e.* 2020;12:37-47. (In Russ.).
15. Краснова В.В., Холмогорова А.Б. Социальная тревожность и суицидальная направленность у студентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(4):50-53. Krasnova VV, Holmogorova AB. Social anxiety and suicidal behaviour in students. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(4):50-53. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19050549>
16. Сахаров А.В., Говорин Н.В., Тарасова О.А. и др. Некоторые клинические и социально-психологические характеристики студентов, совершивших суицидальные попытки. *Суицидология.* 2014;5(1):51-56. Sakharov AV, Govorin NV, Tarasova OA, et al. Clinical and socio-psychological characteristics of students, committed a suicide attempts. *Suicidologiya.* 2014;5(1):51-56. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21459990>
17. Герасимова О.Ю., Семченко Л.Н., Никонов А.С. Психологические особенности суицидального поведения в подростковом возрасте. *Девиянтология.* 2019;3(1):30-36. Gerasimova OYu, Semchenko LN, Nikonov AS. Psychological peculiarities of suicidal behavior in adolescent age. *Deviant Behavior (Russia).* 2019;3(1):30-36. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=40999184>
18. Калед В.Г. Закономерности течения и исхода приступообразных эндогенных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте (катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008;108(9):11-23. Kaleda VG. Endogenous psychoses with a first episode at the juvenile age: course and outcome (follow-up study). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(9):11-23. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11655601>
19. Зозуля С.А., Тихонов Д.В., Калед В.Г. и др. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):59-66. Zozulja SA, Tihonov DV, Kaleda VG, et al. Immune-inflammatory markers in remission after a first-episode psychosis in young patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(6):59-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106159>
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1960;(23):56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
21. Beck AT, Brown GK, Steer RA, et al. Suicide ideation at its worst point: a predictor of eventual suicide in psychiatric outpatients. *Suicide Life Threat Behav.* 1999;29(1):1-9. PMID: 10322616.
22. Омельченко М.А., Румянцев А.О., Калед В.Г. Депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой в юношеском возрасте. *Психиатрия.* 2018;(78):138-149. Omel'chenko MA, Rumyantsev AO, Kaleda VG. Juvenile depression with attenuated psychotic symptoms. *Psikhiatriya.* 2018;(78):138-149. (In Russ.).
23. Калед В.Г., Маричева М.А., Бархатова А.Н. и др. Первый психотический приступ у юношей: субъективное отношение к болезни и психотерапевтические стратегии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(10):23-28. Kaleda VG, Maricheva MA, Barkhatova AN, et al. Attitude to disease and psychotherapeutic strategies in youths with the first psychotic episode. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113(10):23-28. (In Russ.).

Поступила 13.04.2022

Received 13.04.2022

Принята к печати 13.04.2022

Accepted 13.04.2022

Нейрокогнитивное функционирование у пациентов юношеского возраста с хроническими эндогенными депрессиями

© Ю.С. ФАТЕЕВ, В.В. МИГАЛИНА, В.Г. КАЛЕДА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление особенностей когнитивного функционирования больных с юношескими хроническими эндогенными депрессиями (ЮХЭД).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 51 пациент мужского пола с ЮХЭД (средняя длительность 36,5±12,5 мес) и 18 больных с юношеской депрессией без хронического течения (группа сравнения). Для оценки когнитивного функционирования использовалась нейропсихологическая батарея, состоящая из следующих методик: Сложная фигура Рея—Остеррица, тест «Визуальная беглость», тест «Вербальная беглость», тест «20 вопросов», Словесно-цветовой интерференционный тест, Решение арифметических задач, Составление рассказов по карикатурам Бидструпа, Шифрование, Прямые и обратные ряды.

Результаты. В связи с гетерогенностью психопатологических особенностей ЮХЭД выделено два типа: унитарные (1-й тип) и саплементарные (2-й тип) депрессии. Среди депрессий 2-го типа было выделено два подтипа: с неврозоподобными (2.1 подтип) и психопатоподобными (2.2 подтип) расстройствами. Выявлены следующие значимые различия между ЮХЭД различных типов и группы сравнения: по шкалам «Копирование», «Целостность» и баллам при воспроизведении фигуры Рея—Остеррица ($p=0,049$, $p=0,024$ и $p=0,043$); выполнение второй серии в тесте Прямые и обратные ряды ($p=0,022$); в пробе на переключение ($p=0,004$) и по количеству ошибок ($p=0,046$) в Словесно-цветовом интерференционном тесте; «разворачивание программы высказывания» при решении арифметических задач ($p=0,012$). Общее количество узоров в тесте «Визуальная беглость» и время выполнения методики «Шифрование» значимо ниже у группы ЮХЭД ($p=0,049$ и $p=0,046$).

Заключение. У пациентов с ЮХЭД выявлены признаки нейрокогнитивной дисфункции. Пациенты с депрессией саплементарного и унитарного типов ЮХЭД демонстрируют различия нейрокогнитивного профиля. Выявленные особенности показывают перспективность исследований ЮХЭД и типизации хронических депрессий в юношеском возрасте в связи с различиями в нейрокогнитивном профиле.

Ключевые слова: нейропсихология, хроническая депрессия, унитарная депрессия, саплементарная депрессия, высшие психические функции, юношеский возраст.

Информация об авторах:

Фатеев Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3301-4623>

Мигалина В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4009-4323>

Калед В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Автор, ответственный за переписку: Фатеев Ю.С. — e-mail: fateev.yuri@gmail.com

Как цитировать:

Фатеев Ю.С., Мигалина В.В., Калед В.Г. Нейрокогнитивное функционирование у пациентов юношеского возраста с хроническими эндогенными депрессиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6 вып. 2):22–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206222>

Neurocognitive functioning in young patients with chronic endogenous depression

© I.S. FATEEV, V.V. MIGALINA, V.G. KALEDA

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To identify the specific features of cognitive functioning in patients with youth chronic endogenous depressions (YCED).

Material and methods. Fifty-one male patients with YCED (duration 36.5±12.5 month) and 18 patients with youth depression without chronic course as a comparison group were examined. A neuropsychological battery of the following techniques was used to assess cognitive functioning: the Rey — Osterrieth complex figure test, the Design Fluency Test, the Verbal Fluency Test, the 20-question Test, the Color-Word Interference Test, arithmetic problem solving, compilation of stories based on Bidstrup's cartoons, SDMT, the Digit span.

Results. Based on the heterogeneity of psychopathological features of YCED, two types were identified: unitary depressions (type 1) and supplementary depressions (type 2). Among type 2 depressions, two subtypes were distinguished: with neurosis-like disorders (subtype 2.1) and with psychopathic-like disorders (subtype 2.2). The following significant differences between different types of YCED and comparison groups were revealed: on the scale «Copying», «Simultaneity» and points when reproducing the Rey-Osterrieth figure ($p=0.049$, $p=0.024$ and $p=0.043$); performing the second series in the Digit Span ($p=0.022$); in the switch-

ing test ($p=0.004$) and the number of errors ($p=0.046$) in the Color-Word Interference Test; «expansion of the utterance program» when solving arithmetic problems ($p=0.012$). The total number of patterns in the «Visual Fluency» test and the execution time of the «Encryption» method were significantly lower in the YHED group ($p=0.049$ and $p=0.046$).

Conclusion. Patients with YCED show signs of neurocognitive dysfunction. The patients of supplementary and unitary types of YCED demonstrate the differences in the neurocognitive profile. The revealed peculiarities show the perspective of YCED research and typification of chronic depression in adolescence due to the differences in the neurocognitive profile.

Keywords: neuropsychology, chronic depression, unitary depression, supplementary depression, higher mental functions, youth.

Information about the authors:

Fateev I.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3301-4623>

Migalina V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4009-4323>

Kaleda V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Corresponding author: Fateev I.S. — e-mail: fateev.yuri@gmail.com

To cite this article:

Fateev IS, Migalina VV, Kaleda VG. Neurocognitive functioning in young patients with chronic endogenous depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206222>

Расстройства аффективного спектра являются наиболее распространенными состояниями в психиатрии и являются одной из основных причин инвалидизации [1]. Число лиц с подобными психопатологическими состояниями составляет от 3 до 15% общей популяции [2–4]. В ряде случаев симптоматика нарушений настроения является начальным этапом других психических расстройств [5]. Расстройства настроения включают несколько диагнозов в зависимости от классификации болезней, в частности биполярное аффективное расстройство (БАР), большое депрессивное расстройство. В рамках данной работы акцент делается на изучении хронических депрессивных состояний. Высокий риск хронификации депрессий отмечается в юношеском возрасте — примерно у 20% больных депрессией в данном возрастном периоде [6, 7]. В современной литературе хронификация заболевания в юношеском возрасте связывается с уязвимостью головного мозга в связи с незрелостью определенных функций и повышенной чувствительностью к различным гормонам [8, 9]. Клинико-психологическими особенностями юношеских хронических эндогенных депрессий (ЮХЭД) [10], в отличие от «классических» форм депрессий, являются наличие идеаторной и моторной заторможенности, аттенуированной психотической симптоматики, преобладание симптомов «негативной аффективности», а также наличие суицидальных или антивитальных тенденций. Большая роль в формировании клинической картины ЮХЭД отводится часто возникающим психопатоподобным [11–14] и неврозоподобным расстройствам [15, 16], что способствует усложнению и утяжелению клинической картины депрессии, выраженной социальной и учебной дезадаптации, ухудшению межличностных отношений [17, 18], высокому риску аутоагрессивного и суицидального поведения [19–21].

В современной научной литературе исследованиям нейрокогнитивного функционирования уделяется много внимания, что говорит об актуальности данной темы в научном сообществе, однако исследования различий в когнитивном функционировании депрессий разного типа встречаются редко. Для депрессий характерна дисфункция левой лобной и правой задней теменной коры больших полушарий, реже встречается нарушение правой лобной доли [22]. Левополушарная дисфункция при депрессии может прояв-

ляться в эмоциональном плане в виде снижения положительного аффекта, а с точки зрения нейропсихологического функционирования наблюдаются нарушение беглости речи, вербальной рабочей памяти [23], трудности планирования, регуляции и контроля, нарушения исполнительных функций [24, 25]. Правополушарная дисфункция проявляется нарушением эмоциональной регуляции и снижением невербальной беглости, дефицитом симультанности [26]. Нарушение в дорсальной передней поясной коре головного мозга у пациентов с депрессией проявляется в снижении избирательности внимания, что фиксируется в низких результатах по тесту Струпа (в данном исследовании использовался модифицированный вариант — Словесно-цветовой интерференционный тест) [27]. Существует серия исследований на тему вербальной беглости при депрессиях, в которых постулируется чувствительность данной методики при диагностике депрессивного состояния [28].

Цель настоящего исследования — выявление особенностей когнитивного функционирования больных ЮХЭД.

Материал и методы

Исследование проводилось в отделе юношеской психиатрии Научного центра психического здоровья. В нем принял участие 51 пациент с ЮХЭД (средняя длительность $36,5 \pm 12,5$ мес), у которых в связи с клинической гетерогенностью были выделены две типологические разновидности: унитарный тип (12 пациентов) с гомономной аффективной психопатологической структурой и саплементарный тип (21 пациент), характеризующийся присоединением симптомов неаффективного круга. В связи с полиморфизмом саплементарного типа было выделено 2 подтипа: с преобладанием неврозоподобных расстройств (обсессивно-фобические, деперсонализационно-дереализационные, дисморфофобические и сенестопохондрические) ($n=9$) с преобладанием психопатоподобных расстройств (поведенческие нарушения, импульсивность, эмоциональная неустойчивость) ($n=12$). В исследование были также включены 18 больных с юношеской депрессией без хронического течения (группа сравнения).

Согласно систематике МКБ-10, пациенты относились к следующим диагностическим рубрикам: расстройства на-

строения (F31.3, F31.4, F32, F33, F34, F34.0, F34.1, кроме F32.3 и F33.3), шизотипическое расстройство (F21).

Критерии включения: депрессии умеренной и тяжелой степени выраженности, депрессивное состояние длительностью более 2 лет, юношеский возраст (16–25 лет), мужской пол.

Критерии невключения: наличие в анамнезе состояний, отвечающих критериям шизофрении (F20), депрессии с развернутыми бредовыми феноменами, выраженная дефицитарная симптоматика, а также наличие клинически значимой соматической, неврологической и психической патологии, затрудняющей исследование.

Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Средний возраст основной группы и группы сравнения был одинаковым и соответствовал 20,3±3,1 года. По социодемографическим показателям больные полностью соотносились друг с другом. В числе пациентов преобладали лица с неоконченным высшим образованием (63%) либо без высшего образования (24%).

Для реализации целей, поставленных в данной работе, и подтверждения гипотез были выбраны отечественные методики, в основном из Луриевской батареи [29, 30] и современные зарубежные методики. Все методики были подобраны для возможного проведения синдромного анализа высших психических функций [31, 32].

Нейропсихологическая батарея состояла из 9 методик, позволяющих комплексно оценить высшие психические функции: Сложная фигура Рея—Остеррица; тест Вербальной беглости из батареи Делиса—Каплан (D-KEFS Verbal Fluency Test); тест Образной беглости из батареи Делиса—Каплан (D-KEFS Design Fluency Test); тест «20 вопросов» из батареи Делиса—Каплан (20 QT); Словесно-цветовой интерференционный тест из батареи Делиса—Каплан (KEFS Color-Word Interference Test); Карикатуры Бидструпа, Шифрование (SDMT); Решение арифметических задач; методика Прямые и обратные ряды (Digit span).

Нормальность распределения данных проверялась по критерию Колмогорова—Смирнова. В связи с небольшим размером выборки, а также ненормальностью распределения данных были использованы непараметрические методы статистического анализа результатов исследования. Для оценки значимости различий использовался *U*-критерий Манна—Уитни, а также критерий Краскела—Уоллиса для *K*-независимых выборок (Программа IBM SPSS Statistics 23).

Результаты

По результатам проведенного исследования были получены значимые различия по нейрокогнитивному функционированию между пациентами различных типов и подтипов ЮХЭД и группы сравнения.

Получены значимые различия по шкале «Копирование» при выполнении методики Рея—Остеррица ($p=0,049$) и по баллам непосредственного воспроизведения фигуры Рея—Остеррица ($p=0,043$), а также тенденция по отсроченному воспроизведению ($p=0,093$). По шкале «Целостность» также наблюдались значимые различия ($p=0,024$). Выполнение второй серии в тесте Прямые и обратные ряды показало значимые различия между группами ($p=0,022$). По Словесно-цветовому интерференционному тесту в пробе на переключения ($p=0,004$) и по количеству ошибок ($p=0,046$) наблюдались значимые различия. Также группы различались по выполнению методики «Решение арифметических задач» по показателю «разворачивание программы высказывания» ($p=0,012$) (табл. 1).

У пациентов с ЮХЭД наблюдались значимо ниже показатели по тестам «Целостность» и «Баллы за копирование» по методике «Сложная фигура Рея—Остеррица», чем в группе сравнения ($p=0,00$ и $p=0,04$). Общее количество узоров в тесте «Визуальная беглость» значимо ниже у группы ЮХЭД ($p=0,049$). Также наблюдались значимые различия по времени выполнения методики «Шифрование» ($p=0,046$) и по фактору «Сохранность процессов программирования и промежуточного контроля при построении высказывания» при решении арифметических задач ($p=0,04$) (табл. 2).

Сравнение группы пациентов с ЮХЭД унитарного и саплементарного типов показало следующие результаты: значи-

Таблица 1. Средние значения результатов тестов у пациентов ЮХЭД разных типов и группы сравнения

Table 1. Mean values of tests results in YCED patients of different types and control group

Методика	Типологические разновидности ЮХЭД			Группа сравнения (n=18)
	депрессии унитарного типа (n=12)	депрессии саплементарного типа неврозоподобный подтип (n=9)	психопатоподобный подтип (n=12)	
Сложная фигура Рея—Остеррица				
Копирование (сек)	275,5±89,8	207±20,3	182,2±57,7	236,2±83,2
Непосредственное воспроизведение (баллы)	19,5±9,7	29,5±3,34	25,88±4,82	27,3±5,77
Целостность	1±1,4	2,75±0,5	2,2±1,23	2,5±0,87
Тест образной беглости. Потеря инструкции	2,4±2,5	0±0	0,6±1,15	1,9±2,11
Digit span. Обратный порядок	4,27±1	5,75±0,5	5,5±0,9	5,44±1
Словесно-цветовой интерференционный тест				
Проба на переключение	60±17,1	41,5±5,44	57±15,2	52±14,7
Количество ошибок	5±1,95	1,75±0,5	2±3,9	2,2±1,6
Решение арифметических задач.	1,55±1,1	0,25±0,5	0,41±0,66	0,56±1
Разворачивание программы высказывания				

мо ниже значения по баллам за непосредственное воспроизведение фигуры Рея—Остеррица ($p=0,046$), а также по шкале «Целостность» ($p=0,047$) у пациентов с депрессией унитарного типа; количество правильных ответов серии «фонетическая бе-

глость» значимо меньше у пациентов с депрессией саплементарного типа ($p=0,049$); в пробе «Ряды» вторая серия у пациентов с депрессией унитарного типа была выполнена со значимо меньшим результатом ($p=0,047$); общее количество исправле-

Таблица 2. Средние значения и стандартные отклонения результатов тестов у пациентов с ЮХЭД и группы сравнения
Table 2. Mean values and standard deviations of tests results in UCED patients compared to the control group

Название методики	Измеряемый параметр	Группа пациентов с ЮХЭД ($n=33$)	Группа сравнения ($n=18$)
Сложная фигура Рея—Остеррица	Время копирования (сек)	222±80,81	256±11,64
	Время непосредственного воспроизведения	132,6±54,7	158,5±65,2
	Время отсроченного воспроизведения	86±32,8	108,7±40,5
	Баллы за копирование	33,12±3,6	35,72±4,61
	Баллы за непосредственное воспроизведение	23,06±7,08	27,97±5,08
	Баллы за отсроченное воспроизведение	23,47±8,25	26,15±6,16
	Целостность	1,81±1,38	2,5±0,7
Вербальная беглость	Количество правильных ответов в серии «фонетическая беглость»	43,21±11,27	47,5±11,87
	Количество правильных ответов в серии «семантическая беглость»	38±8,77	38,83±7,44
	Количество правильных ответов в третьей серии на переключение	13,46±3,06	14,6±2,4
	Количество потерянных инструкций	1,28±1,27	1,61±1,97
	Количество повторов	1,12±1,58	1,33±1,28
Визуальная беглость	Общее количество узоров	28,39±5,95	32,28±8,35
	Всего правильных	25,75±5,95	28,33±7,35
	Количество повторов	1,39±1,49	2,06±1,62
	Количество потерянных инструкций	1,25±1,95	1,89±1,99
Ряды	Прямые ряды	7,1±1,07	7,22±0,87
	Обратные ряды	5,03±1,07	5±1,02
Словесно-цветовой тест D-KEFS	Время выполнения (серия 1)	30,7±5,43	32±8,06
	Время выполнения (серия 2)	24,39±4,08	25,72±7,98
	Время выполнения (серия 3)	56,5±15,89	58,55±25,27
	Время выполнения (серия 4)	62,53±15,6	63,38±25,27
	Общее количество исправлений	3,14±3,06	3,05±1,98
	Общее количество ошибок без исправлений	1,78±2,88	2±2,68
Решение арифметических задач	Ориентировочная реакция	0,78±1,1	0,66±0,9
	Инициация программы	0,1±0,41	0,166±0,51
	Осуществление и поддержание программы	0,82±1,01	0,61±0,98
	Зацикливание на отдельных фрагментах программы	0,07±0,26	0,11±0,47
	Контроль за осуществлением программы	0,92±1,11	0,94±1,16
	Импульсивность	0,61±1,1	0,27±0,57
	Количество исправлений	0,42±0,92	0,55±0,92
20 вопросов	Количество заданных вопросов	26,84±4,74	26,16±5,25
	Общий балл	14,89±2,96	15,55±1,78
Шифрование	Время выполнения	208,78±66,43	175±79,95
	Количество ошибок	1,62±1,84	2,12±2,47
Составление рассказа по карикатурам Бидструпа	Наличие дефицита симультанности	0,35±0,65	0,33±0,59
	Наличие фрагментарности	0,14±0,35	0,28±0,57
	Сохранность процессов программирования и промежуточного контроля при построении высказывания	2,82±0,47	3±0
	Резонерство	0,25±0,58	0,16±0,7
	Выдвижение гипотезы	4±3,66	4,8±4,68
	Понимание юмористического, сатирического подтекста	2,45±1,03	2,44±0,92

Таблица 3. Средние значения результатов тестов у пациентов с депрессией унитарного и саплементарного типов
Table 3. Mean values of tests results in patients with unitary and saplementary type depression

Название методики	Измеряемый параметр	Депрессии саплементарного типа (n=21)	Депрессии унитарного типа (n=12)
Сложная фигура	Время копирования	187,9±59,37	257,26±82,7
Рея—Остеррица	Время непосредственного воспроизведения	136±57,3	137,33±61,3
	Время отсроченного воспроизведения	80,2±28,9	94,46±35,7
	Баллы за копирование	35,2±1,12	34,2±4,8
	Баллы за непосредственное воспроизведение	25,6±4,7	22,2±9,5
	Баллы за отсроченное воспроизведение	24,25±5,6	22,8±7,99
	Целостность	2,28±1,2	1,46±1,45
Вербальная беглость	Количество правильных ответов в серии «фонетическая беглость»	41,21±7,79	44,86±14,5
	Количество правильных ответов в серии «семантическая беглость»	37,2±8,5	39,8±8,66
	Количество правильных ответов в третьей серии на переключение	13,46±3,46	13,7±2,7
	Количество потерянных инструкций	1,58±1,73	1,33±1,29
Визуальная беглость	Количество повторов	1,07±1,32	1,26±1,79
	Общее количество узоров	27,42±6,39	29±5,53
	Всего правильных	25,29±5,6	26±6,27
	Количество повторений	1,42±1,4	1,27±1,53
Ряды	Количество потерянных инструкций	0,71±1,07	1,73±2,4
	Прямые ряды	7,14±0,86	7,13±0,91
Словесно-цветовой тест D-KEFS	Обратные ряды	5,57±0,93	4,67±1,1
	Время выполнения (серия 1)	32,78±5,88	29,8±5,68
	Время выполнения (серия 2)	24,5±4,8	24,3±3,2
	Время выполнения (серия 3)	59,1±14,9	55,2±17
	Время выполнения (серия 4)	63,9±16,7	62,8±15,7
	Общее количество исправлений	2,14±1,61	4±3,74
Решение арифметических задач	Общее количество ошибок без исправлений	1,85±3,65	1,73±1,9
	Ориентировочная реакция	0,8±1,2	0,71±0,99
	Инициация программы	0±0	0,2±0,56
	Осуществление и поддержание программы	0,57±0,94	1,2±1,15
	Зацикливание на отдельных фрагментах программы	0,07±0,25	0,21±0,58
	Контроль за осуществлением программы	0,85±1,3	1,14±1,06
	Импulsивность	0,64±1,27	0,53±0,9
	Количество исправлений	0,78±1,3	0,27±0,59
20 вопросов	Количество заданных вопросов	26,42±4,94	27,06±4,59
	Общий балл	14,71±3,8	15,26±2,01
Шифрование	Время выполнения	209,35±78,3	210±53,7
	Количество ошибок	1,84±2,03	1,33±1,67
Составление рассказа по карикатурам Бидструпа	Наличие дефицита симультанности	0,36±0,74	0,33±0,48
	Наличие фрагментарности	0,07±0,26	0,13±0,35
	Сохранность процессов программирования и промежуточного контроля при построении высказывания	2,78±0,57	2,4±0,91
	Резонерство	0,07±0,26	0,7±0,73
	Выдвижение гипотезы	4,5±3,66	4,8±2,82
	Понимание юмористического, сатирического подтекста	2,28±1,2	2,26±1,03

ний в тесте «Словесно-цветовой тест D-KEFS» значимо больше у пациентов с депрессией унитарного типа ($p=0,03$), а также показатели по шкале «Резонерство» при составлении рассказа по карикатурам Бидструпа ($p=0,01$) (табл. 3).

Обсуждение

По результатам сопоставления различных типов ЮХЭД и группы сравнения можно сделать вывод о наличии у паци-

ентов с депрессией унитарного типа дефицита симультанности (шкала «Целостность» при выполнении пробы «Сложная фигура Рея—Остеррица»), в то время как у пациентов с ЮХЭД саплементарного типа показатель целостности не отличается от группы сравнения (см. табл. 1, рис. 1). При выполнении методики «Сложная фигура Рея—Остеррица» пациенты с депрессией унитарного типа выполняют значимо медленнее копирование фигуры Рея—Остеррица (см. рис. 1) и при непосредственном воспроизведении на-

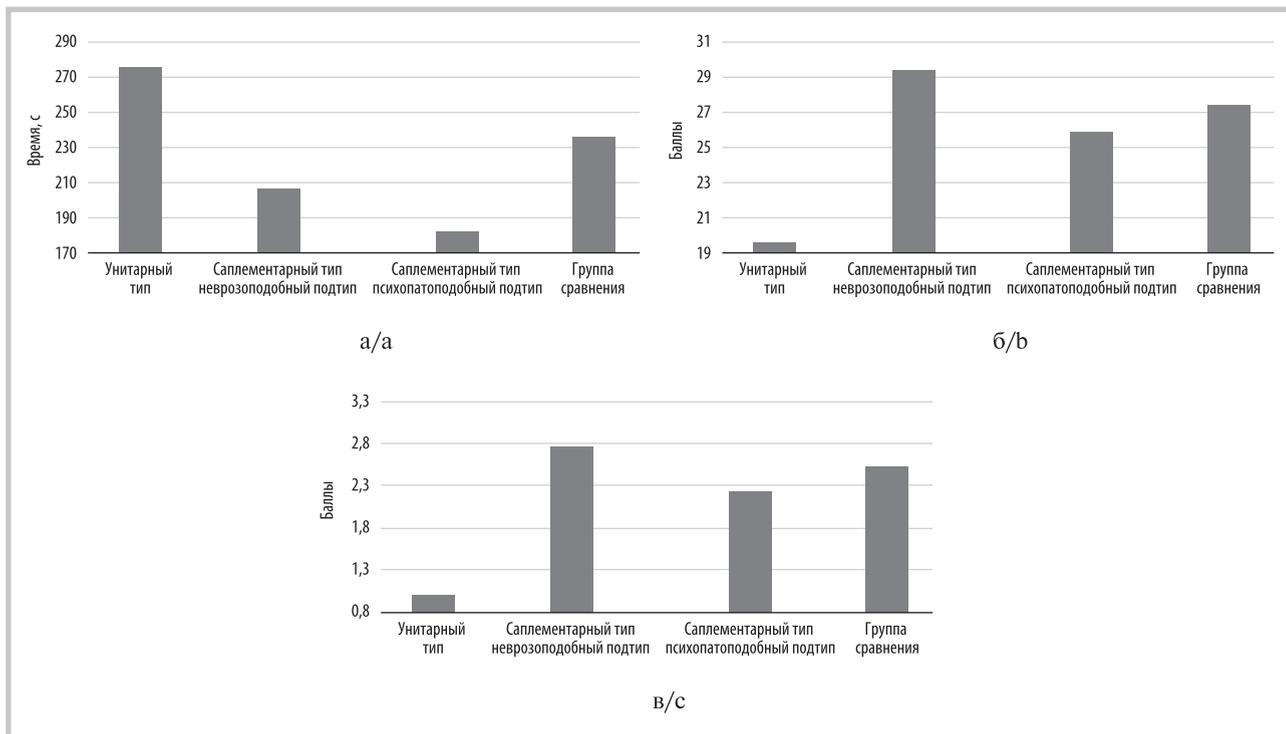


Рис. 1. Средние значения при копировании фигуры Рея—Остеррица
а — время копирования; б — непосредственное воспроизведение; в — целостность.

Fig. 1. The mean of copying the Rhea—Osterritz figure.
a — time scale; b — score scale of immediate recall; c — score scale of simultaneity.

бирают меньше баллов, чем другие группы (см. рис. 1), что может говорить о наличии правополушарной дисфункции [33, 34]. У пациентов с депрессией унитарного типа наблюдается снижение рабочей памяти (обратный порядок, рис. 2), а также при выполнении Словесно-интерференционного теста пациенты с депрессией унитарного типа в пробе на переключение показывают наибольшее количество времени и ошибок (рис. 3), что говорит о дисфункции легкой степени выраженности передней поясной коры головного мозга. При решении арифметических задач у пациентов с унитарным типом депрессий наблюдаются трудности при разворачивании программы высказывания, что может свидетельствовать о снижении функции программирования. Пациенты с депрессиями саплементарного типа психопатоподобного подтипа выполняют методику «Сложная фигура Рея—Остеррица» быстрее остальных групп, получив несколько меньший балл при непосредственном воспроизведении, что может говорить об импульсивности (снижение функции контроля) (см. рис 1). В остальных методиках пациенты психопатоподобного подтипа не отличаются от группы сравнения. При депрессиях саплементарного типа неврозоподобного подтипа результаты пациентов значимо не отличаются от группы сравнения по большинству методик. В серии на переключении в Словесно-интерференционном тесте пациенты неврозоподобного подтипа выполняют методику значимо быстрее остальных групп без увеличения количества ошибок.

У пациентов с ЮХЭД и в группе сравнения наблюдаются значимые различия по критерию «Целостность» и «Баллы за копирование фигуры» — у группы ЮХЭД показатели ниже. Также значимые различия наблюдаются при вы-

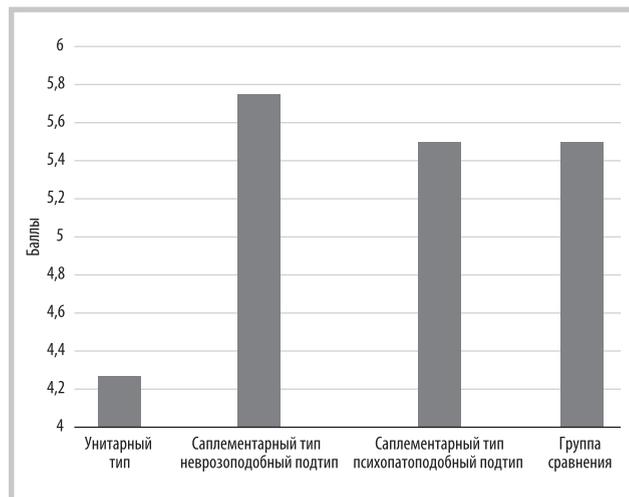


Рис. 2. Средние значения баллов по шкале «Обратный порядок» в методике «Прямые и обратные ряды».

Fig. 2. The mean of a score scale of backward recall digit span.

полнении методики «Шифрование», время выполнения у пациентов с ЮХЭД больше, чем у группы сравнения, и количество узоров в тесте «Визуальная беглость» значимо меньше у группы ЮХЭД. Сохранность процессов программирования и промежуточного контроля при построении высказывания (Составление рассказа по карикатурам Бидструпа) у пациентов группы ЮХЭД значимо ниже, чем в группе сравнения (см. табл. 2).

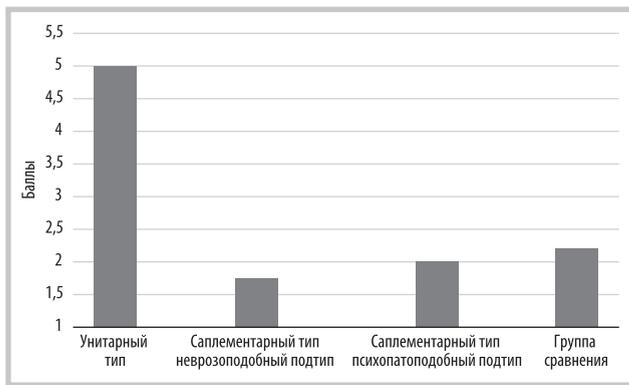


Рис. 3. Средние значения баллов по шкале «Ошибки» в словесно-цветовом интерференционном тесте.

Fig. 3. The mean of a score scale of errors Color-Word Interference Test.

Результаты сравнения пациентов с ЮХЭД унитарного и саплементарного типов заключаются в различии по следующим показателям: баллы за непосредственное копирование фигуры Рея—Остеррица ниже у пациентов унитарного типа депрессии, показатель «Целостность» ниже у пациентов с депрессией унитарного типа, количество правильных ответов в серии «фонетическая беглость» в тесте «Вербальная беглость» ниже у пациентов с депрессией саплементарного типа. Подобные результаты можно объяснить тем, что проба на «фонетическую беглость» с житейской точки зрения непривычна, в связи с чем необходимо принимать решение в условиях меньшей определенности [28].

У пациентов с унитарным типом наблюдаются более низкие результаты по серии «Обратные ряды» в тесте «Digit span», большее количество ошибок в словесно-цветовом тесте, а также отмечается наличие резонанса.

Заключение

По результатам настоящего исследования можно заключить о наличии особенностей нейрокогнитивного функционирования у больных ЮХЭД. В целом у таких пациентов, в отличие от группы сравнения, наблюдаются правополушарная симптоматика и дисфункция легкой степени выраженности передних отделов левого полушария головного мозга. Пациенты с ЮХЭД неврозоподобного подтипа меньше всего отличаются от группы сравнения. Пациенты с депрессией унитарного типа отличаются от пациентов с депрессией саплементарного типа наличием более выраженной правополушарной симптоматики, а также снижением рабочей памяти (дорсолатеральные отделы головного мозга) и избирательного внимания (передняя поясная кора). Для пациентов с депрессией саплементарного типа характерно наличие трудностей в принятии решения в условиях неопределенности (снижение фонетической беглости). Сравнение неврозоподобного и психопатоподобного подтипов показывает наличие у пациентов психопатоподобного подтипа снижения функции контроля, что может проявляться импульсивностью и принятием необдуманных решений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hölzel L, Härter M, Reese C, et al. Risk factors for chronic depression — a systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2011;129(1-3):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.025>
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):336-346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
- Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2018;8(9):251-269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Skodol AE, Grilo CM, Keyes KM, et al. Relationship of personality disorders to the course of major depressive disorder in a nationally representative sample. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(3):257-264. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050695>
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(5):543-552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Jinnin R, Furukawa TA, Kawakami N, et al. PS228. Subthreshold depression persists and increases the risk for depression in late adolescence: a one-year cohort study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(1):83. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw043.228>
- Köhler S, Chrysanthou S, Guhn A, et al. Differences between chronic and nonchronic depression: Systematic review and implications for treatment. *Depression and Anxiety*. 2019;36(1):18-30. <https://doi.org/10.1002/da.22835>
- Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychological Review*. 2008;115(2):291. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.115.2.291>
- Калед В.Г., Мигалина В.В. Хронические эндогенные депрессии юношеского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5-2):19-26. Kaleda VG, Migalina VV. Chronic endogenous depression of youth. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):19-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105219>
- Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е. Нозоспецифические и половозрастные особенности депрессий у подростков. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2018;2:18-23. Mazaeva NA, Kravchenko NE. The nosospecific and age-sex dependent peculiarities of adolescent depressions. *Sovremennaya Terapiya v psikhatrii i Nevrologii*. 2018;2:18-23. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=35134861>
- Олейчик И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(2):10-18. Oleychik IV. Psychopathology, typology and nosological evaluation of juvenile endogenous depressions: a clinical and follow-up study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(2):10-18. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=16597152>

13. Тиганов А.С. Проблема возрастных аспектов депрессивных состояний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(11):3-6.
Tiganov AS. Age-related aspects of depressive states. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2013;113(11):3-6. (In Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=21074381>
14. Крылова Е.С. Депрессия при расстройстве личности в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):4-10.
Krylova ES. Depression in patients with personality disorder in youth. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8):4-10. (In Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=35647123>
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181180814>
15. Этингоф А.М. Клиника-психопатологические особенности и типология юношеских дисморфофобических депрессий. *Психиатрия*. 2003;5(5):53-58.
Etingof AM. Clinic-psychopathological features and typology of juvenile dysmorphic depressive disorders. *Psichiatriya*. 2003;5(5):53-58. (In Russ.).
16. Мигалина В.В. Юношеские хронические эндогенные депрессии при расстройствах аффективного и шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2021;19(1):54-62.
Migalina VV. Youth Chronic Endogenous Depression in Disorders of the Affective and Schizophrenic Spectrum. *Psikhiiatriya*. 2021;19(1):54-62. (In Russ.).
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-54-62>
17. Цуцальковская М.Я., Копейко Г.И., Олейчик И.В., Владимировна Т.В. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенностях терапии. *Психиатрия*. 2003;5(5):21-28.
Tsutsul'tsovskaia MYa, Kopeiko GI, Oleitchik IV, Vladimirova TV. The role of adolescent psychobiological characteristics in the formation of the clinical picture of depression and specific therapy. *Psichiatriya*. 2003;5(5):21-28. (In Russ.).
18. Петрова Н.Н. Оптимизация антидепрессивной терапии. *Обзорные Психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2013;2:83-96.
Petrova N.N. Optimization of antidepressant therapy. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;2:83-96. (In Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=20401783>
19. Бебуришвили А.А., Зяблов В.А., Каледа В.Г. Клинические особенности аутоагрессивного поведения у больных юношеского возраста с континуальным течением эндогенных аффективных расстройств. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2018;2(18):82-86.
Beburishvili AA, Zyablov VA, Kaleda VG. Clinical characteristics of autoaggressive behavior in youth patients with continuous cycling of endogenous affective disorders. *Mental Health of Children and Adolescent*. 2018;2(18):82-86. (In Russ.).
<https://elibrary.ru/item.asp?id=34878910>
20. Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders — who, when, and why? *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2014;59(3):120-130.
<https://doi.org/10.1177/070674371405900303>
21. Dong M, Zeng L, Lu L, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med*. 2018;49(10):1691-1704.
<https://doi.org/10.1017/s0033291718002301>
Drozdova K.A., Rupchev G.E., Semenova N.D. Violation of verbal gloom in patients with schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2015;25(4):9-19.
22. Barbey A, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*. 2013;49(5):1195-1205.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.022>
23. Alves M, Yamamoto T, Arias-Carrion O, et al. Executive Function Impairments in Patients with Depression. *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets*. 2014;13(6):1026-1040.
<https://doi.org/10.2174/1871527313666140612102321>
24. Channon S, Green P. Executive function in depression: the role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;66(2):162-171.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.162>
25. Li M, Xu H, Lu S. Neural Basis of Depression Related to a Dominant Right Hemisphere: A Resting-State fMRI Study. *Behav Neurol*. 2018;2018:1-10.
<https://doi.org/10.1155/2018/5024520>
26. Liotti M, Mayberg H. The Role of Functional Neuroimaging in the Neuropsychology of Depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001;23(1):121-136.
<https://doi.org/10.1076/j.jcen.23.1.121.1223>
27. Henry J, Crawford J. A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Deficits in Depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27(1):78-101.
<https://doi.org/10.1080/138033990513654>
28. Дроздова К.А., Рупчев Г.Е., Семенова Н.Д. Нарушение вербальной беглости у больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(4):9-19.
Drozdova K.A., Rupchev G.E., Semenova N.D. Violation of verbal gloom in patients with schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2015;25(4):9-19.
29. Лурья А.Р. *Высшие корковые функции человека*. Издательский дом «Питер»; 2018.
Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka*. Izdatel'skij dom «Piter»; 2018. (In Russ.).
30. Зейгарник Б.В. *Патопсихология*. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. Изд-во Моск. Ун-та; 1986.
Zeigarnik BV. *Patopsihologiya*. Izd. 2-e, pererabotannoe i dopolnennoe. Izd-vo Mosk. Un-ta; 1986. (In Russ.).
31. Вассерман Л.И., Чередникова Т.В. Невербальная методика «Комплексная фигура» Рея-Остерриета и ее психодиагностическое значение для квалификации нейрокогнитивного дефицита. *Сибирский психологический журнал*. 2013;49:13-25.
Wasserman LI, Cherednikova TV. The non-verbal rey-osterrietta «complex figure» test and its psychodiagnostic significance for the neurocognitive deficits qualification. *Siberian Journal of Psychology*. 2013;49:13-25. (In Russ.).
32. Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Вассерман Е.Л. и др. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2013;4:58-67.
Wasserman LI, Ananjeva NI, Wasserman EL, et al. Neurocognitive deficits and depressive disorders: structural-functional approach to multi-dimensional comparative studies. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;4:58-67. (In Russ.).
33. Белый Б.И. Психические нарушения при опухолях лобных долей мозга. *Медицина*. 1987;142.
Belyj BI. Psichicheskie narusheniya pri opuholyah lobnyh dolej mozga. *Meditsina*. 1987;142. (In Russ.).
34. Ковязина М.С., Корсакова Н.Т. Новый взгляд на старую проблему: категория «Синдром» в психологии. *Национальный психологический журнал*. 2015;2(18):66-76.
Kovyazina MS., Korsakova NT. A new look at an old problem: the category of «syndrome» in psychology. *National Psychological Journal*. 2015;2(18):66-76. (In Russ.).
<https://doi.org/10.11621/npj.2015.0207>

Поступила 28.02.2022

Received 28.02.2022

Принята к печати 26.03.2022

Accepted 26.03.2022

Клинико-нейрофизиологические корреляции у пациенток молодого возраста с гебоидной депрессией

© А.Ф. ИЗНАК, Е.В. ИЗНАК, Е.В. ДАМЯНОВИЧ, И.В. ОЛЕЙЧИК

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление связей между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациенток молодого возраста с гебоидной депрессией, для определения ЭЭГ-коррелятов тяжести депрессии и уточнения механизмов таких состояний.

Материал и методы. Клинико-нейрофизиологически обследованы 25 пациенток в возрасте 16—25 лет (средний — 18,7±2,6 года) с гебоидной депрессией (F31.3—F31.4, F34.0, по МКБ-10). Степень выраженности депрессивных расстройств при госпитализации варьировала от легкой до тяжелой — общая сумма баллов по шкале HDRS-17 составляла от 12 до 37 (в среднем 26,4±6,5 балла). Для оценки функционального состояния головного мозга проводилась многоканальная регистрация ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами (в течение 2—3 мин). Запись ЭЭГ в 16 отведениях: F7, F3, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 и O2. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ описательной и непараметрической статистики пакета IBM SPSS Statistics, v.22.

Результаты. Отличия ЭЭГ пациенток от нормы выявлены в альфа-частотном диапазоне, значения абсолютной спектральной мощности поддиапазона альфа2 (9—11 Гц) оказались статистически достоверно ниже в лобных областях (в левом лобном отведении F3 $p=0,021$, в правом лобном отведении F4 $p=0,006$). У пациенток отсутствовали «высококогерентные» ($\text{Coh} > 0,80$) межполушарные связи между лобно-центрально-передневисочными отделами левого и правого полушарий в частотном диапазоне альфа-ритма (8—13 Гц). Выявлены следующие корреляции ($p \leq 0,05$): значения общей суммы баллов по шкале Гамильтона HDRS-17 достоверно положительно коррелировали со значениями спектральной мощности тета1 (4—6 Гц) и тета2 (6—8 Гц) частотных поддиапазонов ЭЭГ только в лобном, центральном и средневисочном отведениях от правого полушария (F4, C4, T4).

Заключение. У больных гебоидной депрессией отмечается функциональное «разобшение» лобно-центрально-передневисочных областей правого и левого полушарий головного мозга. Не исключено, что такое «разобшение» и относительно большая активация передних отделов левого, а не правого полушария играют роль в слабом контроле импульсивного делинквентного поведения больных гебоидной депрессией. Выявленные атипичные особенности пространственной организации ЭЭГ и корреляций частотной структуры ЭЭГ с клиническими показателями согласуются с атипичной клинической картиной гебоидной депрессии.

Ключевые слова: гебоидная депрессия, юношеский возраст, количественная ЭЭГ, когерентность ЭЭГ.

Информация об авторах:

Изнак А.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>

Изнак Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>

Дамьянович Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0400-7096>

Олейчик И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Автор, ответственный за переписку: Изнак А.Ф. — e-mail: iznak@inbox.ru

Как цитировать:

Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Дамьянович Е.В., Олейчик И.В. Клинико-нейрофизиологические корреляции у пациенток молодого возраста с гебоидной депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6 вып. 2):30–35. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206230>

Clinical-neurophysiological correlations in female adolescents with heboid depression

© A.F. IZNAK, E.V. IZNAK, E.V. DAMYANOVICH, I.V. OLEICHIK

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To determine EEG markers of depression severity and clarify the brain mechanisms of heboid depression by identifying relationships between clinical and neurophysiological parameters in female adolescents with heboid depression.

Material and methods. A clinical-neurophysiological study of 25 female adolescents, aged 16—25 years, mean age 18.7±2.6 years, with heboid depression (ICD-10 items F31.3—F31.4, F34.0) was carried out. The severity of depressive disorders during hospitalization varied from mild to severe — the HDRS-17 total score ranged from 12 to 37 points (average 26.4±6.5 points). To assess the functional state of the brain, a multichannel EEG recording was performed in a state of calm wakefulness with closed eyes (for 2—3 minutes). EEG was recorded in 16 leads: F7, F3, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 and O2. Data analysis was carried out using descriptive and nonparametric statistics programs from the IBM SPSS Statistics, v.22 package.

Results. Differences in the EEG of patients from the norm were detected in the alpha frequency range, SpM values of the alpha2 sub-range (9—11 Hz) were statistically significantly lower in the frontal areas (in the left frontal lead F3 $p=0.021$, in the right frontal lead F4 $p=0.006$). The patients did not have «highly coherent» ($Coh >0.80$) interhemispheric connections between the frontal-central-anterotemporal regions of the left and right hemispheres in the frequency range of the alpha-rhythm (8—13 Hz). The following correlations ($p \leq 0.05$) were revealed: the values of the HDRS-17 total score were positively correlated with the spectral power values of theta1 (4—6 Hz) and theta2 (6—8 Hz) EEG frequency subranges only in the frontal, central and midtemporal leads from the right hemisphere (F4, C4, T4).

Conclusion. In patients with heboid depression, there is a functional «uncoupling» of the frontal-central-anterior-temporal areas of the right and left hemispheres of the brain. It is possible that such a «dissociation» and a relatively large activation of the anterior parts of the left rather than the right hemisphere play a role in the weak control of impulsive delinquent behavior in patients with heboid depression. The identified atypical features of the EEG spatial organization and correlations of the EEG frequency structure with clinical parameters are consistent with the atypical clinical picture of heboid depression.

Keywords: heboid depression, adolescence, quantitative EEG, EEG coherence.

Information about the author:

Iznak A.F. — <https://orcid.org/0000-0003-3687-4319>

Iznak E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1445-863X>

Damyanovich E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0400-7096>

Oleichenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Corresponding author: Iznak A.F. — e-mail: iznak@inbox.ru

To cite this article:

Iznak AF, Iznak EV, Damyanovich EV, Oleichenko IV. Clinical-neurophysiological correlations in female adolescents with heboid depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 вып 2):30–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206230>

Депрессивные расстройства в юношеском возрасте из-за свойственному этому возрастному периоду специфического психобиологического фона, связанного с созреванием головного мозга и гормональными перестройками, часто проявляются в виде атипичных форм, в частности расстройств поведения. Эти нарушения обычно представлены оппозицией к старшему поколению, неадекватными эмоциональными, часто протестными реакциями, а также вспыльчивостью, импульсивностью, различного рода аддикциями, антисоциальными поступками, иногда при стертости собственно аффективных симптомов депрессии [1, 2]. Такие так называемые гебоидные депрессии являются наиболее социально значимыми, поскольку связаны с высокой вероятностью совершения больными несуицидальных самоповреждений и суицидальных попыток [1–3]. Нейрофизиологические маркеры, в частности частотные характеристики и когерентность ЭЭГ, при гебоидных депрессиях изучены недостаточно.

Цель настоящего исследования — выявление связей между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациенток молодого возраста, с гебоидной депрессией, для определения ЭЭГ-коррелятов тяжести депрессии и уточнения патогенеза таких состояний.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе лаборатории нейрофизиологии и отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ в соответствии с принципами биомедицинской этики Хельсинкской декларации 1964 г. и в ее последующих обновлениях и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ, Москва. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании использовались клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы.

Больные, включенные в исследование, проходили стационарное лечение в клинике ФГБНУ НЦПЗ.

Критерии включения: женский пол; возраст от 16 до 25 лет включительно; диагноз «гебоидная депрессия» различной степени тяжести без психотических симптомов в рамках биполярного аффективного расстройства или циклотимии (F31.3—F31.4, F34.0, по МКБ-10).

Критерии не включения: возраст моложе 16 и старше 25 лет; наличие признаков органического заболевания ЦНС или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

На основании этих критериев в исследование были включены 25 больных гебоидной депрессией (средний возраст $18,7 \pm 2,6$ года). Степень выраженности депрессивных расстройств при госпитализации варьировала от легкой до тяжелой — общая сумма баллов по шкале HDRS-17 составляла от 12 до 37 (в среднем $26,4 \pm 6,5$ балла).

Анамнез пациенток наряду с симптомами депрессии (тоска, тревога) характеризовался грубыми расстройствами поведения, отвечавшими критериям диагноза «гебоидная депрессия», в виде оппозиции к взрослым, неадекватных эмоциональных реакций, вплоть до вербальной и физической агрессии по отношению к близким. Все 25 больных наносили себе несуицидальные самоповреждения в виде множественных самопорезов или самоожогов с целью либо «заглушить» физической болью душевную боль, либо привлечь внимание окружающих к своим психологическим проблемам. Суицидальные попытки путем отравления лекарственными препаратами или порезов вен совершили 12 (48%) больных, 15 (60%) — употребляли различные психоактивные вещества, 7 (28%) — злоупотребляли алкоголем. Пациентки объясняли свое поведение «безволием» и «неспособностью совладать с эмоциями». При этом подобное импульсивное делинквентное поведение доставляло больным удовольствие и на время уменьшало выраженность симптомов депрессии. Однако

после совершенных проступков у них возникали идеи самообвинения, греховности.

Клиническая оценка состояния больных

Количественная клиническая оценка исходной тяжести состояния больных проводилась с использованием шкалы Гамильтона для депрессии (Hamilton's Depression Rating Scale — HDRS-17). При этом учитывалась как общая сумма баллов HDRS-17, так и суммы баллов кластера собственно депрессии (сумма баллов по пунктам 1, 2, 3, 7 и 8 шкалы HDRS-17) и кластера тревоги (сумма баллов по пунктам 9, 10 и 11 шкалы HDRS-17) [4].

Регистрация и анализ ЭЭГ

Для оценки функционального состояния головного мозга проводилась многоканальная регистрация ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами (в течение 2—3 мин). Запись ЭЭГ в 16 отведений: F7, F3, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 и O2 по Международной системе 10—20 осуществлялась с помощью аппаратно-программного комплекса Нейро-КМ (фирма «Статокин», Россия) и компьютерной программы BrainSys (фирмы «Нейрометрикс», Россия) [5]. Полоса пропускания усилителя составляла 35 Гц с дополнительным режекторным фильтром 50 Гц, постоянная времени — 0,1 с, частота дискретизации — 200 Гц.

Для спектрально-когерентного анализа ЭЭГ отбиралось не менее 30 безартефактных эпох длительностью по 4 с каждая. Спектральный анализ ЭЭГ с вычислением абсолютной спектральной мощности (СпМ) проводили в 8 узких частотных поддиапазонах: дельта (2—4 Гц), тета1 (4—6 Гц), тета2 (6—8 Гц), альфа1 (8—9 Гц), альфа2 (9—11 Гц), альфа3 (11—13 Гц), бета1 (13—20 Гц) и бета2 (20—30 Гц).

При анализе когерентности ЭЭГ, являющейся мерой сходства частотных параметров ЭЭГ в парах ЭЭГ-отведений, что рассматривается как отражение функциональных связей между соответствующими областями коры мозга, учитывали «высококогерентные связи» [6, 7] — пары ЭЭГ-отведений, в которых коэффициент когерентности (Coh) превышал 0,80.

Частотно-когерентные параметры ЭЭГ группы больных гебоидной депрессией сравнивали с ЭЭГ 24 здоровых испытуемых тех же пола и возраста (16—25 лет, средний возраст $20,3 \pm 3,2$ года).

Статистический анализ данных

Статистическая обработка комплекса клинических и ЭЭГ данных осуществлялась с использованием программ описательной и непараметрической статистики пакета IBM SPSS Statistics, v.22. Взаимосвязи между спектральными параметрами ЭЭГ и количественными клиническими оценками вычислялись методом ранговой корреляции Спирмена. Для оценки статистической достоверности вводилась поправка на множественные сравнения Бенджамини—Йекутели (Benjamini—Yekutieli). Критическим уровнем статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Качественное представление об исходной картине фоновой ЭЭГ пациенток молодого возраста с гебоидной депрессией дают топографические карты спектральной мощности ЭЭГ, усредненные по группам больных и возрастной нормы (рис. 1).

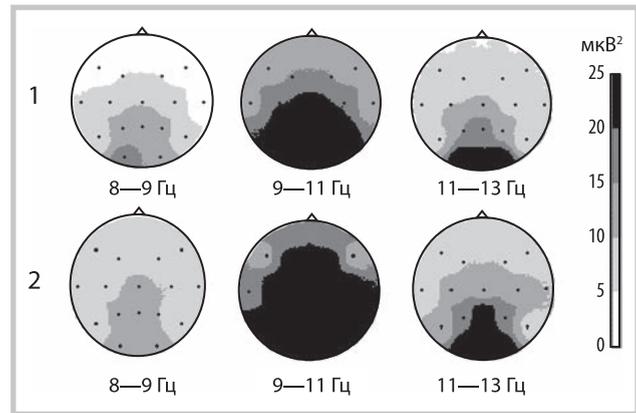


Рис. 1. Топографические карты спектральной мощности фоновой ЭЭГ, усредненные по группам больных гебоидной депрессией (1) и возрастной нормы (2).

Под каждой из карт указан частотный поддиапазон ЭЭГ (в Гц), шкала спектральной мощности ЭЭГ в μV^2 .

Fig. 1. Background EEG spectral power topographic maps, averaged by groups of patients with heboid depression (1) and age norm (2). EEG frequency sub-band (in Hz) indicated under each map, EEG spectral power scale in μV^2 .

В целом картина фоновой ЭЭГ больных гебоидной депрессией близка к ЭЭГ возрастной нормы. Особенности ЭЭГ таких пациентов, по сравнению с нормой, были выявлены только в альфа-частотном диапазоне. Так, значения СпМ поддиапазона альфа2 (9—11 Гц) в группе больных оказались статистически достоверно ниже, чем в группе нормы, только в лобных областях (в левом лобном отведении F3 $p=0,021$, в правом лобном отведении F4 $p=0,006$). Кроме того, фокус СпМ низкочастотного компонента альфаритма (альфа1, 8—9 Гц) в группе больных был смещен в левую затылочную область (в отведениях O1—O2 отмечалась межполушарная асимметрия на уровне, близком к достоверности $p < 0,06$), что достаточно характерно для ЭЭГ при депрессии [8, 9]. В высокочастотном поддиапазоне альфаритма (альфа3, 11—13 Гц) достоверных отличий СпМ ЭЭГ группы больных гебоидной депрессией от нормы обнаружено не было.

При рассмотрении результатов анализа когерентности ЭЭГ представляет интерес отсутствие «высококогерентных» (Coh $> 0,80$) межполушарных связей между лобно-центрально-передневисочными отделами левого и правого полушарий в частотном диапазоне альфаритма (8—13 Гц) у пациенток с гебоидной депрессией по сравнению с нормой (рис. 2). Такое функциональное «разобщение» (по данным ЭЭГ) передних областей полушарий головного мозга ранее отмечалось при некоторых депрессивных состояниях [9—12].

Взаимосвязи клинических оценок с параметрами ЭЭГ

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между количественными клиническими оценками состояния пациенток с гебоидной депрессией и значениями спектральной мощности их фоновой ЭЭГ приведены в таблице. В ней представлены достоверно отличные от нуля ($p < 0,05 \div 0,01$) коэффициенты корреляции между балльными клиническими оценками состояния (по шкале HDRS-17) и значениями спектральной мощности ЭЭГ в указанных узких частотных поддиапазонах и ЭЭГ-отведениях.

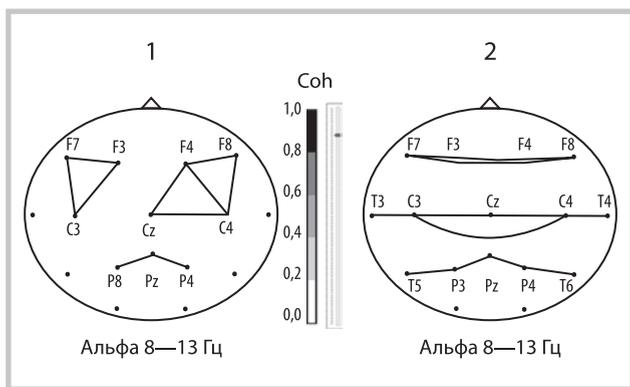


Рис. 2. Топографические карты когерентности фоновой ЭЭГ в альфа-диапазоне (8—13 Гц) у пациентов с гебоидной депрессией (1) и возрастной нормы (2).

На картах представлены «высококогерентные» связи (коэффициент когерентности Coh >0,875); под картами указан частотный диапазон ЭЭГ (в Гц).

Fig. 2. Background EEG coherence topographic maps in alpha band (8—13 Hz) in patients with heboid depression (1) and age norm (2). «High-coherent» links (coherence coefficients Coh >0.875) are presented on the maps; EEG frequency band (in Hz) indicated under each map.

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между значениями спектральной мощности ЭЭГ в указанных частотных диапазонах и ЭЭГ-отведениях и значениями шкалы HDRS-17 у больных гебоидной депрессией

Table 1. Correlation coefficients between EEG spectral power values in indicated frequency bands and EEG leads, and clinical scores HDRS in patients with heboid depression

Частотные поддиапазоны ЭЭГ	Значение суммы общего балла	Значение суммы баллов кластера тревоги
Дельта (2—4 Гц)		F7 0,46* F3 0,40* C4 0,40* T4 0,44*
Тета1 (4—6 Гц)	T4 0,45*	F7 0,47* F3 0,41* F4 0,43* C4 0,43* T3 0,43* T4 0,54** P3 0,47* P4 0,50* O1 0,50* O2 0,55**
Тета2 (6—8 Гц)	F4 0,44* C4 0,40* T4 0,45*	F7 0,50** F3 0,42* F4 0,43* F8 0,40* C3 0,43* C4 0,42* T3 0,46* T4 0,53** P3 0,62** P4 0,66** O1 0,66** O2 0,68**
Альфа1 (8—9 Гц)		F7 0,49* F3 0,46* F4 0,41* C3 0,55** C4 0,50** T3 0,53** T4 0,62** P3 0,66** P4 0,60** O1 0,55** O2 0,57**

Примечание. Приведены стандартные обозначения ЭЭГ-отведений по Международной системе 10—20: F3, F4 — левое и правое лобные отведения соответственно; F7, F8 — левое и правое передневисочные; C3, C4 — левое и правое центральные; T3, T4 — левое и правое средневисочные; P3, P4 — левое и правое теменные; O1, O2 — левое и правое затылочные; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Note. Standard EEG leads by International 10-20 System are presented: F3, F4 — left and right frontal, F7, F8 — left and right anterior temporal; C3, C4 — left and right central; T3, T4 — left and right mid-temporal; P3, P4 — left and right parietal; O1, O2 — left and right occipital leads, correspondingly; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Из данных, приведенных в таблице, следует, что значения общей суммы баллов шкалы HDRS-17 достоверно положительно коррелировали со значениями спектральной мощности тета1 (4—6 Гц) и тета2 (6—8 Гц) частотных поддиапазонов ЭЭГ только в лобном, центральном и средне-

височном отведениях от правого полушария (F4, C4, T4). Таким образом, у исследованной группы больных гебоидной депрессией чем более замедлена была ЭЭГ в этих областях правого полушария, тем больше была общая тяжесть депрессивного состояния.

При этом достоверных корреляций между спектральными параметрами ЭЭГ и количественными клиническими оценками выраженности симптомов собственно сниженного настроения (суммой баллов кластера депрессии шкалы HDRS-17) получено не было. Зато со значениями суммы баллов кластера тревоги шкалы HDRS-17 достоверно положительно коррелировала большая часть спектральных параметров ЭЭГ в тета1 (4—6 Гц), тета2 (6—8 Гц) и альфа1 (8—9 Гц) частотных поддиапазонах в большинстве ЭЭГ-отведений, а в дельта-поддиапазоне (2—4 Гц) — только в лобно-передневисочной области левого полушария и центрально-средневисочной зоне правого полушария.

Таким образом, чем больше была общая спектральная мощность медленноволновой (дельта, тета1 и тета2) и альфа1 ЭЭГ-активности больных гебоидной депрессией, отражающая несколько сниженную активацию коры головного мозга, тем сильнее были выражены у них симптомы тревожного компонента депрессивного состояния.

Обсуждение

При сравнении спектральных параметров фоновой ЭЭГ пациенток молодого возраста, больных гебоидной депрессией, с аналогичными параметрами ЭЭГ психически здоровых испытуемых того же пола и возраста оказалось, что за исключением значений СпМ альфа2 поддиапазона ЭЭГ в лобных отведениях эти группы статистически достоверно не различались ($p > 0,05$). Отсутствие достоверных отличий картины фоновой ЭЭГ некоторых категорий психически больных от нормы наблюдается, например (по данным литературы и нашим собственным ранее полученным данным), у больных с пограничным личностным расстройством [13, 14], поведение которых имеет некоторые общие черты с поведением больных гебоидной депрессией. Вместе с тем меньшие, чем в норме, значения СпМ альфа2 поддиапазона ЭЭГ в лобных отведениях у больных гебоидной депрессией свидетельствуют о том, что у них эти области коры несколько более активированы по сравнению с нормой.

Структура корреляций между спектральными параметрами ЭЭГ и количественными клиническими оценками у исследованных больных гебоидной депрессией заметно отличается от таковой у больных депрессией с аутоагрессивным поведением без «гебоидных» проявлений [15]. У последних значения общей суммы баллов шкалы HDRS-17 положительно коррелируют со значениями СпМ медленноволновой (тета1 и тета2) ЭЭГ-активности, как у больных гебоидной депрессией, а быстрой бета2 (20—30 Гц) активности в передних отделах правого полушария, что отражает их повышенную активацию, играющую роль в патогенезе депрессии [8, 9]. Значения суммы баллов кластера депрессии шкалы HDRS-17 у больных депрессией с аутоагрессивным поведением без гебоидных проявлений положительно коррелируют со значениями СпМ альфа1-активности (8—9 Гц) в лобно-передневисочных областях, тогда как у больных гебоидной депрессией достоверных корреляций суммы баллов кластера депрессии со спектральными параметрами ЭЭГ вообще не отмечено. Кроме того, у больных гебоидной депрессией достоверно

положительные корреляции значений суммы баллов кластера тревоги с параметрами ЭЭГ включают широкий частотный диапазон ЭЭГ (дельта, тета1, тета2 и альфа1 поддиапазоны) и почти все ЭЭГ-отведения, а у больных депрессией с аутоагрессивным поведением без «гебоидных» проявлений — только значения СпМ альфа2 поддиапазона и только в левом центральном и обоих височных ЭЭГ-отведениях. Таким образом, по данным корреляционного анализа, у больных гебоидной депрессией более активированы передние отделы левого, а не правого полушария, что нетипично для ЭЭГ других групп больных депрессией. Картина ЭЭГ исследованных больных гебоидной депрессией в большей степени определяется выраженностью тревожного компонента депрессивного состояния.

Наконец, по данным когерентности ЭЭГ, у больных гебоидной депрессией, в отличие от нормы, отмечается функциональное «разобшение» лобно-центрально-передне-височных областей правого и левого полушарий головного мозга. Не исключено, что такое «разобшение» и относительно большая активация передних отделов левого, а не правого полушария играют роль в слабом контроле импульсивного делинквентного поведения больных гебоидной депрессией.

Выявленные атипичные особенности пространственной организации ЭЭГ и корреляций частотной структуры ЭЭГ с клиническими показателями у пациенток молодого возраста, по сравнению с другими группами больных депрессией, согласуются с атипичной клинической картиной гебоидной депрессии.

Ограничения настоящего исследования определяются относительно небольшим числом обследованных больных

только женского пола, что в перспективе требует расширения объема и гендерного состава выборки.

Заключение

Спектральные параметры фоновой ЭЭГ группы исследованных пациенток молодого возраста с гебоидной депрессией, статистически не отличались от ЭЭГ группы психически здоровых испытуемых того же пола и возраста. Судя по структуре корреляций между спектральными параметрами ЭЭГ и количественными клиническими оценками у больных гебоидной депрессией, по сравнению с другими группами больных депрессией, более активированы передние отделы левого полушария, а картина ЭЭГ в большей степени определяется выраженностью тревожного компонента депрессивного состояния. У больных гебоидной депрессией, по данным когерентности ЭЭГ, наблюдается функциональное «разобшение» передних областей полушарий головного мозга. Не исключено, что такое «разобшение» играет роль в слабом контроле их импульсивного делинквентного поведения. Выявленные атипичные особенности пространственной организации ЭЭГ и корреляций частотной структуры ЭЭГ с клиническими показателями у пациенток молодого возраста согласуются с атипичной клинической картиной гебоидной депрессии.

Исследование поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (грант РФФИ №20-013-00129а).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Олейчик И.В. Юношеские эндогенные депрессии (современное состояние проблемы). *Психиатрия*. 2010;5(47):56-69. Oleichik IV. Endogenous depressions in youth (contemporary state-of-art). *Psychiatry (Moscow)*. 2010;5(47):56-69. (In Russ.).
2. Олейчик И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катamnестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(2):10-18. Oleichik IV. Psikhopatologiya, tipologiya i nozologicheskaya otsenka yunosheskikh endogennykh depressiy (kliniko-katamnestichekoye issledovaniye). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(2):10-18. (In Russ.).
3. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012;379(9820):1056-1067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4)
4. Изнак Е.В., Дамьянович Е.В., Левченко Н.С. и др. Асимметрии ЭЭГ у пациенток подростково-юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения. *Психиатрия (Москва)*. 2020;18(3):14-21. Iznak EV, Damyanovich EV, Levchenko NS, et al. EEG asymmetries in depressive female adolescents with different kinds of autoaggressive behavior. *Psychiatry (Moscow)*. 2020;18(3):14-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-14-21>
5. Митрофанов АА. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М.: Нейрометрикс; 2005. Mitrofanov AA. *Komp'yuternaya sistema analiza i topograficheskogo kartirovaniya elektricheskoy aktivnosti mozga s neyrometricheskim bankom EEG-dannykh (opisanie i primeneniye)*. M.: Neirometriks; 2005. (In Russ.).
6. Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, et al. Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clinical Neurophysiology*. 2010;121(2):145-152. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.010>
7. Iznak AF, Iznak EV, Damyanovich EV, et al. Differences of EEG Frequency and Spatial Parameters in Depressive Female Adolescents with Suicidal Attempts and Non-Suicidal Self-Injuries. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2021;52(6):406-413. <https://doi.org/10.1177/1550059421991685>
8. Davidson RJ. Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & Emotion*. 1998;12(3):307-330. <https://doi.org/10.1080/026999398379628>
9. Лапин И.А., Алфимова М.В. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(4):81-89. Lapin IA, Alfimova MV. EEG-markers for depressive conditions. *Social and Clinical Psychiatry*. 2014;24(4):81-89. (In Russ.).
10. Beaugard M, Paquette V, Levesque J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*. 2006;17(8):843-846. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000220132.32091.9f>
11. Fingelkurts AIA, Fingelkurts AnA, Rytsälä H, et al. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Human Brain Mapping*. 2007;28(3):247-261. <https://doi.org/10.1002/hbm.20275>
12. Duffy FH, McAnulty GB, McCreary MC, et al. EEG spectral coherence data distinguish chronic fatigue syndrome patients from healthy controls and depressed patients — a case control study. *BMC Neurol*. 2011;11(1):82-89. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-82>

13. Pop-Jordanova N, Markovska-Simoska S, Milovanovic M, et al. Analysis of EEG Characteristics and Coherence in Patients Diagnosed as Borderline Personality. *Prilosi Contributions. Sec. of Med. Sci. (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019;40(3):57-68. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2020-0005>
14. Iznak AF, Iznak EV, Damyanovich EV, et al. EEG Features in Adolescent Patients with Borderline and Narcissistic Personality Disorder. *Acta Scientifica Neurology*. 2022;5(1):30-37. <https://doi.org/10.31080/ASNE.2022.05.0470>
15. Изнак Е.В., Изнак А.Ф., Олейчик И.В., Зозуля С.А. Клинико-нейро-биологические корреляции у пациенток юношеского возраста с не-суицидальным самоповреждающим поведением. *Физиология человека*. 2021;47(6):18-24.
Iznak EV, Iznak AF, Oleichik IV, Zozulya SA. Clinical-Neurobiological Correlations in Female Adolescents with Non-Suicidal Self-Injurious Behavior. *Human Physiology*. 2021;47(6):18-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0362119721050054>

Поступила 10.03.2022
Received 10.03.2022
Принята к печати 15.05.2022
Accepted 15.05.2022

Новые подходы к типологии и предикции эффективности терапии депрессий позднего возраста

© Т.П. САФАРОВА, О.Б. ЯКОВЛЕВА, О.К. САВУШКИНА, Т.А. ПРОХОРОВА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ клинических параметров и эффективности проводимой терапии у больных депрессией позднего возраста с разной активностью ферментов энергетического, глутаматного обмена и антиоксидантной глутатионовой системы в тромбоцитах и эритроцитах крови.

Материал и методы. В исследование вошли 53 госпитализированных пациента (41 женщина и 12 мужчин) в возрасте от 60 до 86 лет (медиана 66 лет) с депрессивным эпизодом (диагнозы по МКБ-10: F31, F32, F33). Применялись клинический, психометрический, биохимический и статистический методы. Психометрическая оценка состояния больных проводилась до начала терапии и на 28-й день лечения с использованием шкалы Гамильтона для оценки тяжести депрессии и тревоги (HAM-D-17, HARS), проводился забор крови для определения активности цитохром с-оксидазы (ЦО), глутатионредуктазы (ГР), глутатион S-трансферазы (ГСТ) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ).

Результаты. По биохимическим особенностям больные распределились на три кластера. У 24 (45,2%) больных кластера 1 имело место снижение активности ЦО ($p < 0,05$) и ГР в эритроцитах и ГСТ в тромбоцитах ($p < 0,001$). У 11 (20,8%) больных кластера 2 отмечалось значимое повышение активности ЦО ($p < 0,001$) на фоне сниженной активности тромбоцитарной ГСТ ($p < 0,001$). У 18 (34,0%) пациентов кластера 3 активность ферментов не отличалась от значений в контрольной группе. Больные кластера 1 характеризовались более поздним возрастом манифестации заболевания по сравнению с кластером 2 (51 год [40; 60,5] и 32 года [19; 59], $p = 0,052$). У них достоверно чаще ($p < 0,05$), по сравнению с кластерами 2 и 3, встречались апатические депрессии (41,7%), в то время как сложные депрессии наблюдались почти в 2 раза реже, чем у пациентов кластера 2 (50% и 91,9%, $p < 0,05$). Эффективность и переносимость психофармакотерапии были выше у больных кластера 3.

Заключение. Показана связь характера изменений метаболических показателей и различий в феноменологии и течении позднеговзрослых депрессий. Полученные результаты открывают новые направления в области предикции эффективности терапии и разработки персонализированных терапевтических подходов с целью повышения эффективности и безопасности лечения больных депрессией пожилого возраста.

Ключевые слова: депрессии, поздний возраст, клиничко-биологические особенности, психофармакотерапия, предикторы, эффективность.

Информация об авторах:

Сафарова Т.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

Яковлева О.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

Савушкина О.К. — <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

Прохорова Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

Автор, ответственный за переписку: Сафарова Т.П. — e-mail: saftatiana@mail.ru

Как цитировать:

Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Савушкина О.К., Прохорова Т.А. Новые подходы к типологии и предикции эффективности терапии депрессий позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):36–42.

<https://doi.org/10.17116/jnevro202212206236>

New approaches to the typology and prediction of the effectiveness of therapy for late-life depression

© Т.П. SAFAROVA, O.B. YAKOVLEVA, O.K. SAVUSHKINA, T.A. PROKHOROVA

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To analyze clinical parameters and effectiveness of therapy in depressed patients of late age with different activity of enzymes of energy, glutamate metabolism and antioxidant glutathione system in platelets and red blood cells.

Material and methods. The study included 53 hospitalized patients (41 women and 12 men), aged 60 to 86 years (median — 66 years), with a depressive episode of mild to marked severity within the framework of recurrent depressive disorder, bipolar affective disorder or a single depressive episode according to ICD-10. The patients were examined using clinical, psychometric, biochemical and statistical methods. Psychometric assessment of patients' condition was performed before the start of therapy and on the 28th day of treatment using HAM-D-17 and HARS. Blood sampling was carried out to determine the activity of cytochrome c-oxidase (COX), glutathione reductase (GR), glutathione S-transferase (GST) and glutamate dehydrogenase (GDH).

Results. Cluster analysis revealed 3 clusters (Cl.1, Cl.2, Cl.3), which differed in biochemical indicators. In Cl.1 ($n=24$, 45.2%), there was a decrease in the activity of COX ($p<0.05$) and a decrease of GR activity in red blood cells and GST activity in platelets ($p<0.001$). Patients of Cl.2 ($n=11$, 20.8%) had increased COX activity ($p<0.001$) and decreased GDH activity ($p<0.001$). In patients of Cl.3 ($n=18$, 34%) the enzyme activity was similar to that in the controls. Later age at disease onset was observed in Cl.1 compared to Cl.2 (51 years [40; 60.5] and 32 years [19; 59], $p=0.052$). Compared with Cl.2 and Cl.3, patients of Cl.1 significantly more often ($p<0.05$) had apathetic depressions (41.7%), while complex depressions were observed almost 2 times less often than in Cl.2 (50% and 91.9%, $p<0.05$). The effectiveness and tolerability of psychopharmacotherapy was higher in Cl.3.

Conclusion. There is a relationship between the nature of changes in metabolic parameters and differences in the phenomenology and course of late-age depression. The results of the study open up new directions in the field of predicting the effectiveness of therapy and the development of personalized therapeutic approaches to improve the effectiveness and safety of treatment of depressed elderly patients.

Keywords: depression, late age, clinical and biological features, psychopharmacotherapy, predictors, effectiveness.

Information about the authors:

Safarova T.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

Yakovleva O.B. — <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

Savushkina O.K. — <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

Prokhorova T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

Corresponding author: Safarova T.P. — e-mail: safatiana@mail.ru

To cite this article:

Safarova TP, Yakovleva OB, Savushkina OK, Prokhorova TA. New approaches to the typology and prediction of the effectiveness of therapy for late-life depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 вып 2):36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206236>

В числе психических расстройств позднего возраста наиболее распространенными являются депрессии, которые отличаются неблагоприятным течением. В этой возрастной группе депрессии часто сочетаются с соматическими заболеваниями, что может ухудшать их течение и прогноз. Депрессии приводят к снижению качества жизни пациентов, преждевременному старению, увеличивают риск развития деменции и смертности [1, 2].

В настоящее время к патогенетическим механизмам развития депрессии относят не только генетическую предрасположенность и дефицит моноаминов, но также снижение нейропластичности, увеличение уровня воспалительных цитокинов, окислительный стресс, снижение энергетического обмена (митохондриального дыхания клеток) и дисфункцию глутаматного обмена, приводящую к эксайтотоксичности. При депрессиях активация иммунно-воспалительной системы в сочетании с окислительным стрессом, снижением энергетического обмена и изменением функционирования глутаматной системы действуют синергически, запуская процесс нейропрогрессии. В свою очередь нейропрогрессия включает снижение нейропластичности, редукцию нейрогенеза и апоптоз [3–7].

Антидепрессивная терапия позволяет запустить обратный механизм нейропрогрессии, однако в позднем возрасте регенеративные процессы нейропластичности значительно затрудняются многочисленными специфическими факторами старения. К ним относятся повышенная частота церебральных изменений сосудистого и нейродегенеративного генеза, коморбидная соматическая патология, приводящая к персистирующему хроническому воспалению, накопление свободных радикалов, разрушающих фосфолипидный слой нейрональных мембран со снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза и др. [8]. Таким образом, в позднем возрасте депрессия у большинства больных развивается на фоне уже сопутствующих нейробиохимических изменений. Разнообразное сочетание биологических факторов старения пожилых больных вносит определен-

ный вклад в полиморфизм клинических проявлений старческих депрессий и требует персонализированного подхода к выбору антидепрессивной терапии.

В предыдущих работах была показана возможность повышения эффективности и скорости терапевтического ответа у определенных категорий пожилых больных депрессией путем добавления к их антидепрессивной терапии препаратов нейротрофического, нейрометаболического и нейропротективного действия [9, 10]. Вместе с тем круг таких препаратов и механизм их действия достаточно разнообразны и требуют индивидуального подхода к назначению. Оценка метаболических нарушений у пожилых больных депрессией может способствовать их более адекватному выбору и будет являться еще одним шагом к персонализированной терапии поздних депрессий.

Предшествующие исследования выявили наличие особенностей энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена у больных депрессией позднего возраста на основе измерения в их крови активности тромбоцитарной цитохром *c*-оксидазы (ЦО) (белковый комплекс митохондриальной дыхательной цепи), глутатионзависимых ферментов антиоксидантной системы глутатионредуктазы (ГР) и глутатион S-трансферазы (ГСТ), а также ключевого фермента глутаматного метаболизма глутаматдегидрогеназы (ГДГ), катализирующей обратимую реакцию превращения глутамата в α -кетоглутарат [11–13].

Цель исследования — анализ клинических параметров и эффективности проводимой терапии у больных депрессией позднего возраста с разной активностью ферментов энергетического и глутаматного обменов и антиоксидантной системы глутатиона в клетках крови.

Материал и методы

Клинико-биохимическое исследование было проведено отделом гериатрической психиатрии и лабораторией нейрехимии ФГБНУ НЦПЗ с одобрения Локального этичес-

ского комитета ФГБНУ НЦПЗ (Протокол №8 от 26.02.19), с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинкское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1975—2000 гг.).

Критерии включения: наличие у госпитализированных больных 60 лет и старше депрессивного эпизода (ДЭ) от легкой до тяжелой степени выраженности в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР — F33.0—F33.3), биполярного аффективного расстройства (БАР — F31.3, F31.4) или однократного ДЭ (F32.0—F32.2) по классификации МКБ-10.

Критерии не включения: наличие иных психических заболеваний, первичных деменций разной этиологии, травм головного мозга, наркотической зависимости, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Исследование проводилось с использованием клинического, психометрического, биохимического и статистического методов.

Психометрическая оценка состояния больных проводилась до начала курса терапии и на 28-й день лечения с использованием депрессивной шкалы Гамильтона (HAMD-17) и шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Для оценки когнитивной деятельности больных применялся краткий тест оценки когнитивного статуса (MMSE). Также в эти дни у больных проводились заборы крови из локтевой вены для выделения тромбоцитов и эритроцитов и определения в них активности ферментов ЦО, ГДГ, ГР, ГСТ [13].

Критериями эффективности являлись изменения средней суммарной оценки шкал HAMD-17, HARS, выраженные в процентах по отношению к началу терапии, уровень респондеров (доля больных со снижением исходной суммарной оценки HAMD-17 на 50% и более) и качество ремиссии — ≤7 баллов, неполная — 8—15 баллов, легкий депрессивный эпизод — 16—21 балл по шкале HAMD-17 [14].

Активная 28-дневная терапия больных проводилась антидепрессантами нового поколения групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина/антагонистов серотонина (ИОЗСАС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и нормадrenalина (СИОЗСН). Дозы препаратов были стандартными для данной возрастной группы.

Статистический анализ результатов исследования проводился в программе Statistica 10.0 с применением непараметрического анализа сравнения групп с использованием *U*-теста Манна—Уитни и частотных сравнений с использованием коэффициента χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

В исследование вошли 53 госпитализированных пациента (41 женщина и 12 мужчин) в возрасте 60—86 лет, медиана возраста (М) и 25% и 75% квартили [Q25; Q75] составили 66 лет [63; 71] (табл. 1). Группу контроля составили 26 лиц пожилого возраста без депрессии.

У большинства (34 (64,2%)) больных был диагностирован ДЭ при РДР, у 15 (28,3%) — ДЭ при БАР, и у 4 (7,5%) — однократный ДЭ. Большинство больных имели поликоморбидную соматическую патологию с медианным значением 4 заболеваний на 1 пациента [4; 5]. Наиболее часто у больных встречалась гипертоническая болезнь (43 (81,1%)), церебрососудистая патология (35 (66,0%) человек, из которых 26 (49,1%) имели церебрососудистую недостаточность — ЦСН), кардиоваскулярные заболевания (26 (49,1%)) и диабет (10 (18,9%)). Почти 1/3 больных имели легкие при-

Таблица 1. Демографические и клинические данные пожилых депрессивных больных

Table 1. Demographic and clinical data of elderly depressive patients

Параметр	Обследованные больные (n=53)
Возраст, годы	66,0 [63; 71]
Образование, годы	14,5 [13; 15]
Диагноз:	
РДР	34 (64,2%)
БАР	15 (28,3%)
Однократный ДЭ	4 (7,5%)
Возраст начала заболевания	46,0 [32,0; 58,0]
Длительность заболевания, годы	22,0 [10,0; 37,0]
Типология депрессий:	
апатические	10 (18,9%)
тоскливые	8 (15,1%)
сложные, из них	35 (66,0%)
тревожные	28 (52,8%)
сенестопатические	5 (9,4%)
бредовые	2 (3,8%)
Тяжесть депрессии, сумма баллов HAMD-17	23 [21; 25]
Уровень тревоги, сумма баллов HARS	22 [17; 24]
Уровень когнитивной деятельности, сумма баллов MMSE	27 [26; 29]
Длительность депрессии до включения в исследование, мес	3 [2; 5]
Количество фаз за последний год	2 [1; 2]
Общее количество соматических заболеваний	4 [4; 5]
Гипертоническая болезнь	43 (81,1%)
Церебрососудистая патология	35 (66,0%)
Кардиоваскулярная патология	26 (49,1%)
Диабет	10 (18,7%)
Хронический тремор	14 (26,4%)
Хронический акинетико-ригидный синдром	18 (33,9%)

Примечание. Данные представлены как Медиана и квартили, Me [Q25; Q75].
Note. Median and quartiles, Me [Q25; Q75].

знаки сосудистого паркинсонизма в виде хронического тремора (14 (26,4%)) или акинетико-ригидного синдрома (18 (33,9%)). Медианное значение возраста начала заболевания составило 46 лет [32,0; 58,0] с длительным предшествующим течением болезни — М=22 года [10,0; 37,0 года]. Чаще всего у больных встречались сложные по психопатологической структуре депрессии в виде тревожных, сенесто-ипохондрических и бредовых. Апато-адинамические депрессии отмечались не часто, реже всего у пожилых больных наблюдались классические тоскливо-заторможенные депрессии. Длительность текущего ДЭ (часто с амбулаторным лечением) до госпитализации и включения в исследование составляла 3 мес [2; 5], с частотой рецидивирования за последний год 2 депрессии [1; 2].

Результаты

В проведенном ранее лабораторией нейрохимии совместном исследовании были выделены 3 кластера (Кл) пациентов с депрессиями позднего возраста на основе определения активности ферментов энергетического, глутаматно-

го и глутатионового обмена в клетках крови [13]. Сравнение пациентов выделенных Кл с группой контроля (26 пожилых без депрессии) показало, что у 1/3 (18 (34,0%)) пожилых больных депрессией, составивших Кл 3, активность ферментов не отличалась от значений в контрольной группе или условной возрастной нормы.

У остальных 2/3 (35 (66,0%)) пожилых больных депрессией, составивших Кл 1 и 2, наблюдались достоверные отличия активности исследуемых ферментов от показателей контрольной группы. Пациенты Кл 1 (24 (45,3%)) характеризовались снижением активности ЦО, $p < 0,05$, что свидетельствовало о пониженном уровне энергетического обмена, и ферментов антиоксидантной системы глутатиона (снижение активности ГР в эритроцитах и ГСТ в тромбоцитах, $p < 0,001$) на фоне близкого к норме показателя активности ГДГ — фермента обмена глутамата (уровень активности ГДГ не отличался достоверно от контроля). У пациентов Кл 2 (11 (20,8%)) на фоне сниженной активности тромбоцитарной ГСТ ($p < 0,001$), инактивирующей продукты перекисного окисления, наблюдалось значимое повышение активности ЦО, $p < 0,001$, свидетельствующее о повышении энергетического обмена,

и снижение активности ГДГ ($p < 0,001$), предполагающее повышение глутамата. Между собой Кл 1 и 2 также значительно отличались по активности ферментов энергетического и глутаматного обмена ($p < 0,001$).

Клинические особенности пожилых пациентов с депрессией трех выделенных кластеров с разной ферментативной активностью

Установлено, что пациенты всех трех Кл имели определенные различия в клинических параметрах заболевания (табл. 2). В целом все пациенты оказались сопоставимы по полу, возрасту и не имели статистически значимых различий по диагнозу депрессивного заболевания. Во всех трех Кл преобладали больные с РДР. Меньше всего депрессий из круга БАР отмечалось у больных Кл 1 (16,7%), в то время как в Кл 2 и 3 доля пациентов с БАР составила 36,4 и 38,9% соответственно.

Пациенты Кл 1 характеризовались более поздним возрастом манифестации заболевания по сравнению с Кл 2 ($p = 0,052$). У них достоверно чаще ($p < 0,05$), по сравнению с Кл 2 и 3, встречались апатические депрессии, в то время как сложные депрессии наблюдались почти в 2 раза реже,

Таблица 2. Сравнение клинических особенностей пожилых больных депрессией трех нейрохимических кластеров Ме [Q25; Q75]
Table 2. Comparison of clinical features of elderly depressive patients of three neurochemical clusters Me [Q25; Q75]

Параметр	Кл 1 (n=24)	Кл 2 (n=11)	Кл 3 (n=18)	Достоверность различий
Мужчины	4 (16,7%)	5 (45,5%)	4 (22,2%)	
Женщины	20 (83,3%)	6 (54,5%)	14 (77,7%)	
Возраст больных, годы	67 [62; 71]	64 [60; 72]	67 [65; 68]	
Возраст манифестации, годы	51[40; 60,5]	32[19; 59]#	45[35; 55]	Кл 1/Кл 2: # — $p = 0,052$
Однократный ДЭ	3 (12,5%)	1 (9,1%)	—	
РДР	17 (70,8%)	6 (54,5%)	11 (61,1%)	
БАР	4 (16,7%)	4 (36,4%)	7 (38,9%)	
Церебрососудистая недостаточность II—III степени	17 (70,9%)**	6 (54,5%)*	3 (16,7%)	Кл 3 в сравнении с Кл 1 и 2
Больные с хроническим тремором	9 (37,5%)*	4 (36,4%)*	1 (5,5%)	Кл 3 в сравнении с Кл 1 и 2
Больные с хроническим акинетико-ригидным синдромом	11 (45,8%)*	4 (36,4%)	2 (11,1%)	Кл 3/Кл 1
Кардиоваскулярная патология	10 (41,7%)	8 (72,8%)	8 (44,4%)	Кл 1/Кл 2: $\chi^2 = 2,91$ $p = 0,08$
Тип депрессий				
апатические	10 (41,7%)*	—	—	Кл 1/Кл 2
тоскливые	2 (8,3%)	1 (9,1%)	5 (27,8%)	* — $p = 0,052$
сложные, из них	12 (50,0%)*	10 (91,9%)	13 (72,2%)	
тревожные	9 (37,5%)*	8 (72,7%)	11 (61,1%)	
сенестопатические	3 (12,5%)	—	2 (18,2%)	
бредовые	—	2 (18,2%)	—	
Тяжесть тревоги, сумма баллов HARS	18,5 [14; 23]	23 [22; 25]#	22 [18; 24]	Кл 1/Кл 2 # — $p = 0,06$
Тяжесть депрессии, сумма баллов HAMD-17	22,5 [21; 24]	24 [23; 25]	24,0 [22; 25]	Кл 1/Кл 2: $p = 0,08$
Количество фаз за последний год	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 2]	
Длительность депрессии до начала исследования, мес				
менее 6	22 (91,7%)	8 (72,7%)	16 (88,9%)	
6 и более	2 (8,3%)	3 (27,3%)	2 (11,1%)	

Примечание. * — сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2 : * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. # — сравнение межгрупповых медианных показателей с использованием коэффициента U Манна—Уитни: # — $p < 0,05$.
Note. Comparison of intergroup frequency indicators using the coefficient χ^2 : * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. Comparison of intergroup median indicators using the Mann—Whitney coefficient U: # — $p < 0,05$.

чем у пациентов Кл 2 ($p < 0,05$). Они имели более выраженную и частую, чем пациенты Кл 3, церебрососудистую недостаточность ($p < 0,001$), сопровождавшуюся проявлениями сосудистого паркинсонизма в виде акинетико-ригидного синдрома ($p < 0,05$) и хронического тремора ($p < 0,05$).

Больные Кл 2, по сравнению с пациентами Кл 1, отличались тенденцией к более ранней манифестации заболевания ($p = 0,052$), большей тяжестью тревожной симптоматики (суммарная оценка шкалы HARS) ($p = 0,06$) и преобладанием сложных тревожных и тревожно-бредовых депрессий ($p < 0,05$). Из соматических заболеваний у них чаще, чем в Кл 1, встречалась кардиальная патология ($p < 0,05$). Частота выраженной ЦСН (II и III степеней) статистически не отличалась от больных Кл 1, но достоверно превосходила таковую у больных Кл 3 ($p < 0,05$). Встречаемость хронического тремора также не различалась у больных Кл 1 и 2, но была статистически выше, чем у больных Кл 3 ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Пациенты Кл 3 не различались по возрасту манифестации и уровню тревожных расстройств от двух других кластеров и занимали как бы срединное положение между ними. У больных Кл 3 отсутствовали апатические депрессии. Вместе с тем именно у больных Кл 3 наиболее часто отмечались классические тоскливые и тоскливо-заторможенные депрессии, более свойственные пациентам среднего возраста (27,8% по сравнению с 8,3% для Кл 1 и 9,9% для Кл 2), хотя и без достоверности различий ($p = 0,09$). Наиболее важным результатом является отсутствие выраженной ЦСН у большинства больных Кл 3 (83,3%) со статистически значимыми различиями с двумя другими кластерами (Кл 3/Кл 1 — $p < 0,001$, Кл 3/Кл 2 — $p < 0,05$) и достоверно более низкой частотой признаков сосудистого паркинсонизма (хронического тремора и акинето-ригидного синдрома).

Хотя сравнение некоторых других параметров не выявило достоверных межгрупповых различий, они были проанализированы в силу важности более полного понимания клинических характеристик. Дополнительной клинической особенностью пациентов Кл 1 и 2 оказалась более высокая степень рецидивирования за последний год (до 2 фаз в год по сравнению с 1 фазой в год у больных Кл 3). В то время как у больных Кл 2 чаще, чем в Кл 1 и 3, депрессии имели затяжной характер (≥ 6 мес) до включения в исследование (27,3% по сравнению с 8,3 и 11,1% больных Кл 1 и 3).

Таким образом, больные Кл 1 характеризовались более поздним возрастом начала заболевания, большей частотой апатических депрессий с высокой частотой рецидивирования на фоне выраженной церебрососудистой патологии

с симптомами паркинсонизма. У больных Кл 2 значительно чаще отмечалась ранняя манифестация заболевания, преобладали симптоматически сложные депрессии с выраженным тревожным компонентом и склонностью к затяжному течению. Вместе с тем, как и у пациентов Кл 1, у них также отмечались выраженные признаки ЦСН с отдельными симптомами паркинсонизма, а также кардиальная патология. В отличие от этого, пациенты Кл 3 с близкими к контрольным значениям уровнями ферментной активности отличались наименьшей частотой ЦСН и более типичными проявлениями депрессивного синдрома.

Таким образом, установлено, что у большинства пожилых депрессивных больных обследованной группы (Кл 1+Кл 2 — 66%) ферментативная активность отличалась от контрольных значений на фоне патопластического влияния специфических факторов старения.

Эффективность психофармакотерапии у пожилых депрессивных больных разных кластеров

Полностью 28-дневный курс терапии закончил 51 пациент (2 больных Кл 3 были выписаны досрочно в связи с карантинном). Наибольшая эффективность терапии отмечалась у больных Кл 3, где активность исследованных ферментов достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе (табл. 3). Все больные этого кластера к окончанию 28-дневного курса терапии были респондерами, медианное значение изменения средних суммарных оценок HAMD-17 составило 69,9% [60,4; 78,0], причем в 50% (8 больных) случаев наблюдалось формирование полной терапевтической ремиссии (средние суммарные оценки HAMD-17 составили ≤ 7 баллов). Больные Кл 3 также характеризовались наилучшей переносимостью психофармакотерапии с редкой встречаемостью острых побочных действий легкой степени. В отличие от пациентов Кл 3, больные первых двух Кл характеризовались более низкой терапевтической эффективностью и переносимостью лечения. Наиболее низкая эффективность терапии отмечалась у больных Кл 2. По сравнению с пациентами Кл 3, доля нонреспондеров у них была достоверно выше, медианное значение изменения средних суммарных оценок HAMD-17 составило всего 58,3% [46,6; 68,0] по сравнению с 69,9% [60,4; 78,0] с тенденцией к достоверности различий ($p = 0,063$). Причем у большинства пациентов не отмечалось полных выходов из депрессии после 28-дневного курса терапии. Острые побочные действия психотропной терапии у больных этого кластера также встречались в 2 раза чаще, чем в Кл 3, хотя и без статистических различий.

Таблица 3. Сравнение эффективности 28-дневной терапии пожилых депрессивных больных трех нейрохимических кластеров

Table 3. Comparison of the effectiveness of 28-day therapy of elderly depressive patients of three neurochemical clusters

Параметр	Кл 1 (n=24)	Кл 2 (n=11)	Кл 3 (n=16)	Достоверность различий
Доля нонреспондеров к 28-му дню терапии	4 (16,7%)	3 (27,3%)*	0	Кл 3/Кл 2
Эффективность терапии (изменение средних суммарных оценок HAMD-17 в %)	64,6% [57,7; 72,1]	58,3% (†) [46,6; 68,0]	69,9% [60,4; 78,0]	Кл 3/Кл 2 $p = 0,063$
Доля неполных выходов	16 (66,7%)	8 (72,7%)	8 (50,0%)	
Число больных с острыми побочными действиями	16 (66,7%)**	6 (54,6%)	4 (25,0%)	Кл 3/Кл 1
Наличие двух предикторов НТО и более	14 (58,3%)*	4 (36,4%)	3 (18,7%)	Кл 3/Кл 1

Примечание. * — сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2 : * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. † — сравнение межгрупповых медианных показателей с использованием коэффициента U Манна—Уитни: † — $p < 0,05$; НТО — низкий терапевтический ответ.

Note. Comparison of intergroup frequency indicators using the coefficient χ^2 : * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. Comparison of intergroup median indicators using the Mann—Whitney coefficient U: † — $p < 0,05$; НТО — low therapeutic response.

У пациентов Кл 1 все показатели эффективности терапии также были ниже показателей Кл 3, но эти различия не были достоверны. Так, доля нонреспондеров составила 16,7%, больных с улучшением — 64,6% (против 69,9%), а доля неполных выходов из депрессии — 66,7% (против 50%). В то же время у больных данного кластера наблюдалась наихудшая переносимость психофармакотерапии с частотой возникновения острых побочных эффектов 66,7%, что статистически значимо отличалось от пациентов Кл 3 ($p < 0,01$). Таким образом, пациенты Кл 3 с уровнями активности ферментов, достоверно не отличимыми от контроля, характеризовались более быстрым и выраженным терапевтическим ответом с хорошей переносимостью психофармакотерапии. В отличие от этого, пациенты со сниженной (Кл 1) или дисгармоничной (Кл 2) ферментативной активностью характеризовались худшей эффективностью и переносимостью психофармакотерапии по сравнению с больными Кл 3. Причем у пациентов Кл 1 была более выражена плохая переносимость психофармакотерапии, а у пациентов Кл 2 — собственно более низкая эффективность.

Наши предшествующие исследования [9] показали, что наличие у пациентов с депрессией позднего возраста двух предикторов НТО и более в виде одинокого проживания, жалоб на ухудшение памяти и признаков лейкоареоза на КТ приводят к снижению эффективности терапии и требует добавления препаратов нейропротективного и нейротрофического ряда. Установлено, что сочетание двух предикторов НТО и более значительно чаще встречалось у пациентов Кл 1 и 2 по сравнению с больными Кл 3, при этом различия между Кл 1 и Кл 3 достигали статистической значимости ($p < 0,05$). Следовательно, пациенты Кл 1 и Кл 2 имеют прямые показания к назначению нейропротективной терапии, а характеристики их ферментативной активности позволяют дифференцированно подойти к выбору разных типов таких препаратов.

Обсуждение

Следует отметить, что интерпретация полученных результатов носит ограниченный характер в связи с незначительным объемом (53 пациента) выборки пилотного исследования. Изучение активности ферментов, относящихся к метаболическим системам, участвующим в патогенезе депрессий (антиоксидантная, энергетическая и глутаматная), показало, что только у $1/3$ (33,4%) больных депрессией позднего возраста активность исследуемых ферментов была условно «нормальной» и статистически не отличалась от показателей контрольной группы.

В современных исследованиях подчеркивается сложное патогенетическое и патофизиологическое влияние коморбидной церебрососудистой и кардиососудистой патологии на клинические особенности позднего возраста депрессий [8, 15]. Такая патология отмечалась у большинства (66,6%) обследованных нами больных, что, вероятно, оказывало влияние и на зарегистрированное изменение ферментативной активности по сравнению с контролем.

В исследовании была показана взаимосвязь типа изменений метаболических показателей и различий в феноменологии и течении позднего возраста депрессий. У большей части (45,2% от всей группы) таких больных отмечалась сниженная активность ферментов энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты (Кл 1), клинически выражавшаяся преобладанием апато-адина-

мических депрессий с тенденцией к поздней манифестации заболевания. Для меньшей доли (20,7% — Кл 2) пациентов с дисгармоничной ферментативной активностью (с повышенной активностью ЦО и значительным снижением активности ГДГ) были характерны более сложные депрессии с выраженным тревожным компонентом (тревожно-ажитированные и тревожно-бредовые). Вместе с тем следует отметить, что тревожные депрессии, хоть и значительно реже, наблюдались в группе больных Кл 1 со сниженной ферментативной активностью, что может свидетельствовать о разной патогенетической природе тревожных расстройств.

Разные уровни ферментативной активности у больных также оказывали влияние на эффективность и безопасность проводимой психофармакотерапии. Больные Кл 3 (с уровнями ферментативной активности, не отличимыми от контрольных) характеризовались более быстрым и выраженным терапевтическим ответом и лучшей переносимостью психофармакотерапии. В отличие от них, пациенты со сниженной (Кл 1) или дисгармоничной (Кл 2) ферментативной активностью характеризовались более низкой эффективностью и плохой переносимостью психофармакотерапии. Причем у пациентов Кл 1 была более выражена плохая переносимость психофармакотерапии, а у пациентов Кл 2 наблюдалась более низкая эффективность.

Выявление разных типов изменений уровней ферментативной активности позволяет разработать дифференцированные персонализированные подходы к проводимой терапии. Как было установлено, больные с измененной ферментативной активностью имеют прямые показания к назначению нейропротективной и нейрометаболической терапии, а характеристики их ферментативной активности позволяют дифференцированно подойти к выбору разных типов таких препаратов.

В частности, для пациентов Кл 1 со сниженным энергетическим обменом и антиоксидантной защитой, по-видимому, может оказаться предпочтительным назначение препаратов с наличием стимулирующего эффекта (например цитиколина или церебролизина). Для больных Кл 2 со сниженной активностью антиоксидантных ферментов и повышенной активностью фермента энергетического обмена желательнее выбирать препараты более сбалансированного действия, такие как этилметилгидроксипиридина суццинат, ацетилкарнитин или актовегин. Кроме того, если предположить, что у больных Кл 2 снижение активности ГДГ сопровождается повышением уровня глутамата, то, возможно, в схему терапии целесообразно включать препараты глутаматергического действия (ламотриджин, карбамазепин) или ГАМКергические препараты (фенибут, вальпроевая кислота, габапентин). Клинически такое предположение вполне обоснованно, поскольку у большинства больных Кл 2 наблюдаются психопатологически сложные депрессии с выраженным тревожно-ажитированным компонентом и частой непереносимостью нейролептиков. Вероятно, таким больным будут показаны разрабатываемые сейчас «быстрые» антидепрессанты глутаматергического действия (по типу кетамина), блокирующие NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) рецепторы и стимулирующие AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) рецепторы, приводящие к повышению нейропластичности и выработки BDNF (нейротрофического фактора мозга) [16].

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют определить новые направления изучения патогенеза, феноменологии и терапии депрессий позднего возраста на основе различий активности ферментов энергетического, глутаматного обмена и антиоксидантной системы глутатиона. Такой подход открывает новые возможности не только в об-

ласти предикции эффективности терапии, но и разработки персонализированных терапевтических показаний к аугментации антидепрессивной терапии с целью повышения эффективности и безопасности проводимого лечения депрессивных больных пожилого возраста.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nelson JC. Management of Late-Life Depression. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:389-413. https://doi.org/10.1007/164_2018_170
2. Horackova K, Kopecek M, Machů V, Kagstrom A, Aarsland D, Motlova LB, Cermakova P. Prevalence of late-life depression and gap in mental health service use across European regions. *Eur Psychiatry*. 2019;57:19-25. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.12.002>
3. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(1):55-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMra073096>
4. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):676-692. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.05.004>
5. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*. 2015;144:365-373. <https://doi.org/10.1111/imm.12443>
6. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
7. Holper L, Ben-Shachar D, Mann JJ. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(5):837-849. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0090-0>
8. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Translational Psychiatry*. 2019;9:188-204. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6>
9. Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119:9(2):68-77. Yakovleva OB, Safarova TP, Gavrilova SI. Personalized approach to the treatment of depression in elderly patients. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119:9(2):68-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909268>
10. Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Гаврилова С.И. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;(1):21-28. Safarova TP, Yakovleva OB, Gavrilova SI. Treatment Optimization of Depression in Elderly Patients in a Psychiatric Hospital. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2019;(1):21-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.21.31.003>
11. Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Бокша И.С. и др. Связь активности тромбоцитарной цитохром с-оксидазы с отдельными клиническими параметрами депрессии у больных пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):86-92. Prokhorova TA, Savushkina OK, Boksha IS, et al. The relationship of platelet cytochrome c oxidase activity with individual clinical parameters of depression in elderly patients. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(3):86-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103186>
12. Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А. и др. Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста. *Психиатрия*. 2021;19(4):34-41. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, et al. Evaluation of platelet glutamate dehydrogenase activity in elderly depression. *Psychiatry*. 2021;19(4):34-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>
13. Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А. и др. Выделение подгрупп пациентов с депрессиями позднего возраста на основе определения активности ферментов энергетического, глутаматного и глутатионового обмена в крови. *Российский психиатрический журнал*. 2021;5:29-39. Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, et al. Isolation of subgroups of patients with late-life depression based on the determination of the activity of enzymes of energy, glutamate and glutathione metabolism in the blood. *Russian Psychiatric Journal*. 2021;5:29-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.47877/1560-957x-2021-10504>
14. Frank E. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1991;48(9):851. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011>
15. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963-974. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.20>
16. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Новый взгляд на патогенез депрессии: возможно ли появление быстродействующих антидепрессантов? *Современная терапия психических расстройств*. 2020;3:2-10. Mosolov SN, Fedorova EY. A new look at the pathogenesis of depression: is the appearance of fast-acting antidepressants possible? *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2020;3:2-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.58.001>

Поступила 14.02.2022

Received 14.02.2022

Принята к печати 16.03.2022

Accepted 16.03.2022

Проблема суицида при депрессии в современном мире

© Н.Н. ПЕТРОВА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ данных литературы о связи антидепрессивной терапии с риском суицида и путях превенции суицидального поведения у лиц, получающих антидепрессивную терапию.

Материал и методы. Проведен обзор публикаций по ключевым словам в базах данных eLibrary.ru, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Критериями включения явились метаанализы, кокрейновские обзоры, эпидемиологические и оригинальные исследования.

Результаты. Данные оригинальных исследований противоречивы, но более доказательные эпидемиологические исследования свидетельствуют в пользу превентивной роли антидепрессивной терапии в отношении суицида. Повышенный риск суицида при терапии антидепрессантами наблюдается у пациентов молодого возраста, особенно в первые 2 нед лечения, при отсутствии терапевтического ответа. Определенное значение имеет начальная дозировка антидепрессантов, возможно, тип антидепрессанта. Группой риска совершения суицида являются лица, получавшие психотропную терапию в течение предшествующего года.

Заключение. Общепринятая модель превенции отсутствует, однако рекомендуется наблюдать пациентов в течение первых 4 нед лечения депрессии, а также в период изменения дозы антидепрессанта.

Ключевые слова: депрессия, антидепрессивная терапия, суицидальный риск.

Информация об авторе:

Петрова Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Автор, ответственный за переписку: Петрова Н.Н. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

Как цитировать:

Петрова Н.Н. Проблема суицида при депрессии в современном мире. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6 вып. 2):43–48. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206243>

The problem of suicide in depression in the modern world

© N.N. PETROVA

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To analyze the literature data on the relationship between antidepressant therapy and suicide risk and the ways to prevent suicidal behavior in patients on antidepressant therapy.

Material and methods. A non-systematic review of publications was conducted using keywords in the following databases: ELibrary.ru, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Inclusion criteria were meta-analyses, Cochrane reviews, epidemiological and original studies.

Results. Data from original studies are inconsistent, but more evidence-based epidemiologic studies support the preventive role of antidepressant therapy with regard to suicide. An increased risk of suicide with antidepressant therapy is seen in younger patients, especially in the first 2 weeks of treatment, in the absence of a therapeutic response. The initial dosage of antidepressants, possibly the type of antidepressant, is of some importance. The group at risk of committing suicide is those who have received psychotropic therapy in the previous year.

Conclusion. There is no generally accepted model of prevention, but it is recommended that patients be observed during the first 4 weeks of treatment for depression, as well as during the period of antidepressant dose modification.

Keywords: depression, antidepressants, suicide risk.

Information about the author:

Petrova N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Corresponding author: Petrova N.N. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

To cite this article:

Petrova NN. The problem of suicide in depression in the modern world. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(6 vyp 2):43–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206243>

Уровень распространенности депрессии растет во всем мире и увеличился в период с 1990 по 2017 г. на 49,86% [1]. Взаимосвязь депрессии и суицидального риска не вызывает сомнений [2]. Самоубийство является серьезной проблемой общественного здравоохранения и остается одной из главных причин преждевременной смертности, особенно у мужчин и молодых людей [3].

Особое значение депрессия приобрела в период пандемии COVID-19. Риск развития нового психического расстройства после COVID-19 оказался достоверно выше, чем при других инфекционных заболеваниях дыхательных путей, например при гриппе [4]. Частота нового психиатрического диагноза в течение 14–90 дней после постановки диагноза COVID-19 составляет 5,8%, в том числе аффективного расстройства — 2% (депрессивный эпизод был наиболее частым вариантом — 1,7%) [5]. На примере 402 пациентов, перенесших COVID-19, показано, что через 1 мес после госпитализации 56% имели какие-либо психические расстройства тревожного и депрессивного круга [6]. Депрессия наблюдается примерно у 20–30% пациентов после коронавирусной инфекции, в том числе госпитализированных в отделения интенсивной терапии [7–9].

Полагают, что такая высокая частота депрессии после COVID-19 связана с воспалительным процессом, так как у больных определяются повышенные показатели цитокинов, в частности интерлейкина-6 [10].

Кроме того, в период пандемии COVID-19 депрессия развивается под влиянием ряда психотравмирующих факторов, в том числе мер, принимаемые для борьбы с этим явлением, которые могут повлиять на психическое здоровье людей [11]. Потеря работы, смерть членов семьи, друзей, коллег, финансовая нестабильность, изолированность, одиночество выступают как факторы риска депрессии в период коронавирусной пандемии [12]. Частота депрессии, возникшей под влиянием связанного с пандемией стресса, у лиц, не болеющих коронавирусной инфекцией составляет около 30% [13].

С ростом депрессии в период пандемии COVID-19 проблема суицида приобретает еще большую актуальность, в том числе у лиц моложе 18 лет [14]. Данные о динамике суицидального поведения в период коронавирусной эпидемии носят противоречивый характер. В странах с высоким уровнем доходов рост числа самоубийств в первые месяцы пандемии по ряду исследований не наблюдался [15, 16]. В странах с более низким уровнем жизни и социальной защиты отмечалась негативная динамика показателя [17].

Популяционное исследование в США, направленное на оценку влияния COVID-19 на психическое здоровье населения и суицидальные тенденции, выявило, что среди взрослого населения в возрасте 18 лет и старше 10,7% лиц имели суицидные мысли в течение 30 дней, предшествовавших обследованию. У лиц в возрасте от 18 до 24 лет этот показатель был еще выше — 25,5%. Наиболее высокая (30,7%) частота суицидальных тенденций была выявлена у лиц трудоспособного возраста, ухаживающих за пожилыми или больными родственниками [18].

Наличие работы, социальной поддержки имеет большое значение для превенции суицида. В условиях пандемии, когда повышается уровень безработицы и бедности, нарушаются социальные контакты, ограничен доступ к психиатрической и психотерапевтической помощи, риск самоубийства может возрастать [19]. К факторам риска суицида, которые могут усугубиться пандемией, относятся

депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, злоупотребление психоактивными веществами, одиночество, домашнее насилие, безработица и финансовая нестабильность [20]. Для предупреждения депрессии и суицидального поведения в условиях пандемии важную роль играет информирование населения по вопросам, связанным с COVID-19, включая возможность получения психологической поддержки [21, 22].

Таким образом, рост депрессий на фоне пандемии ведет к усугублению проблемы суицида в популяции в целом и определяет актуальность исследования суицидального риска на фоне их терапии.

Цель обзора — анализ данных литературы о связи антидепрессивной терапии с риском суицида и путях превенции суицидального поведения у лиц, получающих антидепрессивную терапию.

Риск суицида и антидепрессанты

До сегодняшнего дня вопрос о повышении суицидального риска на фоне терапии антидепрессантами остается спорным из-за ограниченности и противоречивости данных о связи приема антидепрессантов с суицидальными мыслями, попытками и завершённым суицидом [23]. Есть мнение об отсутствии доказательств из рандомизированных клинических исследований, что антидепрессанты предотвращают самоубийства и попытки самоубийства или увеличивают риск самоубийств и попыток самоубийства [24].

Фармакоэпидемиологические исследования демонстрируют превентивный эффект использования антидепрессантов в отношении суицида [25]. Считается, что риск, связанный с нелеченой депрессией, намного выше, чем риск, связанный с лечением антидепрессантами [26], а лечение депрессии антидепрессантами приводит к снижению риска суицида на эпидемиологическом уровне. Это согласуется с высоким популяционным риском возникновения суицидальных идей и попыток суицида у людей с расстройствами настроения, который оценивается в 51 и 44% соответственно, и исследованиями истории депрессивных эпизодов при завершённых суицидах (приблизительно 60%) [27].

Приблизительно 2 из 10 человек обращались к психиатрической помощи в течение 1 мес перед суицидом, более чем 4 из 10 человек обращались в первичную медико-санитарную службу. Для женщин характерны более высокие показатели обращения за медицинской помощью перед суицидом, чем для мужчин, и частота увеличивается с возрастом [28].

В своем исследовании К. Windfuhr и соавт. [29] сообщили, что риск суицида резко возрастал с увеличением количества консультаций в год, предшествовавший самоубийству. Повышенный риск был также связан с назначением нескольких видов психотропных препаратов, наличием нескольких психиатрических диагнозов, а также с проживанием в более социально неблагополучных районах. Важно отметить, что традиционные модели оказания первичной медико-санитарной помощи могут быть неэффективными для людей с проблемами психосоциальной адаптации.

Исследования, обобщающие риск самоубийства, связанный с последними употреблявшимися суицидентами непсихотропными препаратами, показали неубедительные результаты [30]. По данным К. Venson [31], большинство тех, кто погиб в результате самоубийства, получали перед суицидом, по крайней мере, один препарат (65,1%), из них

в половине случаев — психотропный (51,7%). Наиболее часто выписываемыми группами препаратов были антидепрессанты и гипнотические/анксиолитические препараты.

Лишь в немногих исследованиях оценивали применение психотропных препаратов в течение последнего года, предшествовавшего суициду, в сравнении с уровнем самоубийств в популяции в целом. Были проанализированы данные за 2010—2011 гг., из норвежского реестра причин смерти, а также из Базы данных норвежских рецептов для изучения схемы отпуска рецептурных лекарств в течение 12 мес и в течение 30 дней после самоубийства [32]. Учитывались все зарегистрированные самоубийства в Норвегии в числе лиц в возрасте 15 лет и старше в 2011 г. ($n=594$), 434 мужчины и 160 женщин. Для сравнения использовали выдачу рецептурных лекарств населению Норвегии в целом. Было установлено, что объем выдачи любых рецептурных препаратов был высоким и увеличивался с возрастом, причем процент отпускаемых по рецепту лекарств был выше у женщин, чем у мужчин. Назначение антидепрессантов, снотворных и анксиолитических средств было более распространено, чем других классов психотропных препаратов. Показана высокая частота выдачи рецептурных препаратов, в том числе психотропных, до совершения суицида. В последний год перед самоубийством антидепрессанты были назначены 51,2% женщин и 36,4% мужчин, что заметно превышает уровень назначений в популяции (9,7% для женщин и 5,1% для мужчин в течение последних 12 мес). Аналогичная закономерность наблюдалась в течение последних 30 дней перед суицидом. Возрастной градиент в назначении антидепрессантов обнаружен для мужчин, в то время как эта закономерность была менее выраженной для женщин [25].

S. Henriksson и соавт. [33] обнаружили, что в период с 1985 по 1995 г. у тех, кто покончил жизнь самоубийством, было в 1,5 раза больше шансов получить рецепт на любое лекарство, и в 2 раза больше вероятность назначения психотропных препаратов. В английском исследовании K. Windfuhr и соавт. [29], основанном на данных о 2384 самоубийствах в период с 2002 по 2011 г., было показано, что 38,5% суицидентам были назначены антидепрессанты в предшествующем самоубийству году.

К факторам риска возникновения суицидальных мыслей и попыток на фоне антидепрессивной терапии относят отсутствие терапевтического ответа, начало терапии с высоких доз антидепрессантов, употребление психоактивных веществ и наличие суицидальных попыток в анамнезе [34]. Есть указания на то, что повышенный риск самоубийства сохраняется через 2 нед использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [35]. Имеются указания, что антидепрессанты могут ухудшить сон [36], а бессонница считается одним из наиболее серьезных факторов риска суицидального поведения [37].

СИОЗС и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) являются одними из наиболее часто выписываемых препаратов. Тем не менее некоторые данные свидетельствуют о том, что СИОЗС могут вызвать усиление суицидальных тенденций у пациентов. Систематические обзоры и объединенный анализ экспериментальных, наблюдательных и эпидемиологических исследований изучали использование СИОЗС и их связь с суицидальностью. Большой систематический обзор опубликованных исследований, включавших более 40 тыс. пациентов, с использованием данных, представленных Агентству по регулиро-

ванию лекарственных средств и медицинских препаратов Великобритании (MHRA), не выявил повышенного риска самоубийств у взрослых, получающих СИОЗС [38]. В другом обзоре на примере 87 650 пациентов (всех возрастов) установили, напротив, удвоение шансов суицида, что было статистически значимым [39]. При этом в обоих обзорах были обнаружены серьезные ограничения исследований.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) считаются более токсичными по сравнению с антидепрессантами группы СИОЗС [40]. При исследовании «индекса фатальных случаев», сравнивающего соотношение летальных и нелетальных суицидов при приеме препарата, наибольшие его значения выявлены у ТЦА (13,8), а наименьшие — у СИОЗС (0,5) [41]. ТЦА лидирует в рейтинге рисков фатальной токсичности антидепрессантов («индекс фатальной токсичности» оценивает количество смертей при приеме препарата с учетом количества назначений) [42]. Российскими исследователями проведен ретроспективный анализ медицинской документации 348 пациентов, совершивших суицидальную попытку. Было показано, что среди антидепрессантов при попытке самоотравления преобладал amitriptyline [43].

T. Sharma и соавт. [44] в результате исследования 18 526 пациентов не обнаружили связи суицидальности с приемом антидепрессантов. A. Khan и соавт. [45] не выявили различий между антидепрессантами и плацебо по количеству попыток самоубийства у взрослых пациентов (в возрасте 18 лет и старше). Однако M. Hengartner и M. Plöderl [46] утверждали, что исследование A. Khan и соавт. имеет методологические погрешности и осуществили повторный анализ данных, обнаружив при этом повышенный риск завершенных суицидов и суицидальных попыток на фоне терапии антидепрессантами. В то же время высказано мнение, что M. Hengartner и M. Plöderl исходили из недоказанного положения о том, что суицидальные акты происходят преимущественно в начале лечения антидепрессантом. J. Kaminskia и T. Bschor [47] применили метааналитический подход для учета дисперсии между лекарственными препаратами и опровергли результаты M. Hengartner и M. Plöderl [46]. Риск суицида выше при тревожной депрессии по сравнению с нетревожной [48]. Это обуславливает особенности подходов к терапии коморбидной тревоги и депрессии. У таких пациентов отмечен плохой терапевтический ответ на широкий спектр антидепрессантов, включая современные группы СИОЗС и СИОЗСН. Требуется более длительное время для достижения респонса [49, 50].

Стратегии уменьшения риска суицидального поведения на фоне антидепрессивной терапии

Учитывая высокие потери от суицидального поведения, усилия по выявлению суицидального риска и разработка стратегий профилактики суицидов представляют чрезвычайно актуальность [51]. Оценка и управление риском самоубийств считается одной из основных задач современной психиатрии, однако имеющиеся рекомендации расходятся и общепринятая модель превенции отсутствует [52].

В 2004 г. европейские и американские регулирующие органы опубликовали специальное предупреждение о связи антидепрессантов с повышенным риском самоубийства (суицидальных мыслей и попыток) у пациентов молодого возраста. FDA, основываясь на ряде рандомизированных клинических испытаний (РКИ), обязало производителей антидепрессантов размещать на упаковке предупреждение о повышении риска самоубийства у детей и подростков.

Это предупреждение было обновлено в 2007 г., и в нем было указано, что риск является самым высоким для молодых людей в возрасте от 18 до 24 лет. Риску подвергаются также дети в возрасте до 18 лет. Возможно, как следствие этих предупреждений, количество назначений антидепрессантов сократилось, в том числе у взрослых пациентов, и стали поощряться исследования влияния антидепрессантов на суицидальное поведение [53]. Последовали сообщения об изменениях в системе назначения антидепрессантов, самоубийствах и других агрессивных действиях, однако дебаты относительно характера и масштабов этих изменений продолжаются. Изучение большой электронной базы данных врачей на предмет влияния предупреждения на назначение антидепрессантов, суицидальности и другого агрессивного поведения при большом депрессивном расстройстве (БДР) и тревожных расстройствах у взрослых и педиатрических пациентов (более 100 тыс. пациентов, проходивших лечение до 2003 г. и после 2004 г.) выявило, что из 10 089 пациентов с БДР (61%) и тревожными расстройствами (39%) 65,2% получили антидепрессанты, причем наблюдалось значительно меньшее назначение антидепрессантов взрослым пациентам по сравнению с детьми и подростками [54]. Логистическое моделирование показало большую вероятность назначения антидепрессантов при БДР по сравнению с тревожными расстройствами после 2004 г. Также это исследование выявило общее снижение суицидальных и других агрессивных форм поведения. Это позволило авторам предположить, что нормативные предупреждения, вероятно, повлияли на соотношение польза/риск антидепрессивной терапии в виде повышения терапевтического эффекта и уменьшения нежелательных явлений. При этом было показано, что психиатры могут прислушиваться к предупреждениям регулирующих органов, но также могут проявлять профессиональную независимость в плане их исполнения.

Клиницистам рекомендуется поддерживать тщательный контроль в отношении суицидального риска на протяжении всего периода лечения, но быть особенно настороженными в отношении суицидального поведения в начале терапии депрессии [55], в частности у пациентов моложе 25 лет. Рекомендуют наблюдать пациентов еженедельно в течение первых 4 нед после начала лечения депрессии не только во время начала лечения, но и при изменении дозы [56].

Показано, что врачи могут минимизировать риск самоубийства при использовании антидепрессантов путем психообразования, в том числе пациентов младше 25 лет и их родителей, по вопросу возможных неблагоприятных последствий антидепрессивной терапии, таких как мания, возбуждение, акатизия, нарушения сна, симптомы отмены [57]. В случае возникновения нежелательных явлений настоятельно рекомендовано рассмотреть возможность прекратить прием антидепрессанта или снизить его дозу.

В некоторых исследованиях прослеживается связь между более высокой дозой антидепрессанта и более высоким риском нанесения себе вреда в течение всего возрастного периода, а не только в подростковом возрасте [58, 59]. Эти данные, однако, не должны удерживать клиницистов от использования эффективных доз антидепрессантов в течение достаточного периода времени, в любой возрастной группе пациентов, когда это клинически необходимо [60].

После начала приема антидепрессантов может наблюдаться задержка заметного улучшения, и сразу после на-

чала лечения настроение остается низким, с выраженным чувством вины и безнадежности, но энергия и мотивация могут повыситься, что, возможно, связано с усилением суицидальных мыслей. Эффект этих препаратов развивается через 2—4 нед, поэтому они не обладают экстренным «антисуицидальным» действием. Аналогичная ситуация может возникнуть с пациентами, у которых развивается акатизия или повышенная тревога из-за прямого воздействия некоторых антидепрессантов. Была выдвинута гипотеза, что это может увеличить склонность к суицидальным мыслям и суицидальному поведению [61], что обуславливает необходимость назначения при применении антидепрессантов терапии «прикрытия» в первые недели приема. Рассматривается возможность комбинации лития или антипсихотиков второй генерации с антидепрессантами [62]. Литий даже в низких дозах эффективен для предотвращения попытки самоубийства при рекуррентной депрессии. Электросудорожная терапия используется для лечения тяжелой депрессии и суицидальной депрессии. В случае тревоги, ажитации, возбуждения возможно назначение бензодиазепиновых транквилизаторов (диазепам, лоразепам) внутрь или парентерально. Для предупреждения суицида путем передозировки психотропных средств необходимо назначать препараты в небольшом количестве и рекомендовать родственникам осуществлять контроль за их хранением и приемом. Желательно избегать назначения препаратов, с передозировкой которых связан риск летального исхода (например, ТЦА). Важной задачей является выбор условий для ведения больных депрессией с риском суицида. Необходимо направлять людей с высоким риском суицида в специализированные службы психического здоровья [62].

Решение о госпитализации должно базироваться на обеспечении безопасности пациента, при этом необходимо избегать мер чрезмерного стеснения. В одних случаях существуют абсолютные показания для госпитализации, в других — лечение можно проводить в режиме дневного стационара либо используя другие формы активной амбулаторной терапии. Наконец, в отдельных случаях помощь может оказываться в «обычных» амбулаторных условиях [63]. Госпитализация необходима при установлении высокого риска повторения суицида, а также после тяжелых суицидальных попыток. Абсолютными показаниями к госпитализации после суицидальной попытки также являются психотические симптомы, малодоступность, возбуждение, импульсивность, не критичность к состоянию или отсутствие комплаенса. К дополнительным факторам риска относятся отсутствие семейной поддержки, мужской пол и возраст старше 45 лет. Госпитализация не обязательна, но целесообразна при наличии тяжелого психического или соматического расстройства, неэффективности или плохой приверженности лечению, повторных суицидах в анамнезе, слабой семейной поддержки, удаленном проживании, необходимости обследования. Желательно госпитализировать пациента с риском суицида даже при отсутствии суицидальной попытки. Выбор режима дневного стационара возможен при наличии у больного установки на помощь, лечение и отказ от суицида при микросоциальной поддержке, а также если суицидальный план характеризуется низким риском летальности. Амбулаторные условия целесообразны после суицидальных (парасуицидальных) попыток с крайне низким риском летальности, а также для пациентов, у которых суицидальные мысли присутствуют длительное время при наличии хорошей семейной поддержки и лечебного плана.

Заключение

Результаты исследований взаимосвязи антидепрессантов и суицидального риска противоречивы и ограничены низкой статистической мощностью [64]. Вопрос, повышает или снижает применение антидепрессантов риск суицида, в настоящее время остается открытым. Вероятно, это может зависеть от вида принимаемого антидепрессанта, реакции пациента на лечение и его возраста. Предполагают, что определенные биологические факторы, в том

числе особенности метаболизма, могут влиять на безопасность применения антидепрессантов. Риск суицидального поведения можно предвидеть и регулировать клинически. Риск самоубийства остается одним из главных компонентов психиатрической оценки и предоставляет психиатру возможность терапевтического воздействия, направленного на предотвращение самоубийств [65].

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu Q, He H, Yang J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res.* 2020;126:134-140.
2. Conejero I, Olié E, Calati R et al. Psychological Pain, Depression, and Suicide: Recent Evidences and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(5):33. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0893-z>
3. WHO. Preventing Suicide: A global imperative. Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693.
5. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bi-directional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry.* 2020;S2215-0366;20:30462-4.
6. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615.
7. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2003276. <https://doi.org/10.1183/13993003.03276-2020>
8. Morin L, Savale L, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325:1525(15):1525-1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
9. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
10. Guo Q, Zheng Y, Shi J, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behav Immun.* 2020;88:17-27. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.038>
11. Pierce M, Hope H, Ford T et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:883-892.
12. Shader RI. COVID-19 and depression. *Clin Therapeutics.* 2020;42(6):962-963.
13. Panchal N, Kamal R, Cox C, Garfield R. The Implications of COVID-19 for Mental Health and Substance Use, KFF. 2020.
14. National Child Mortality Database. Child suicide rates during the covid-19 pandemic in England: real-time surveillance. 2020. <https://www.ncmd.info/wp-content/uploads/2020/07/REF253-2020-NCMD-Summary-Report-on-Child-Suicide-July-2020.pdf>
15. Ueda M, Nordström R, Matsubayashi T. Suicide and mental health during the COVID-19 pandemic in Japan. *medRxiv.* 2020 [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20207530>
16. Faust J, Shah S, Du C, et al. Suicide deaths during the stay-at-home advisory in Massachusetts. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215343>
17. Pokhrel S, Sedhai YR, Atreya A. An increase in suicides amidst the coronavirus disease 2019 pandemic in Nepal. *Med Sci Law.* 2020;25802420966501. pmid: 33036544. <https://doi.org/10.1177/0025802420966501>
18. Czeisler ME, Lane RI, Petrosky E, et al. Mental Health, Substance Use, and Suicidal Ideation During the COVID-19 Pandemic — United States, June 24—30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1049-1057. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a1>
19. Reger MA, Stanley IH, Joiner TE. Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019—A Perfect Storm? *JAMA Psychiatry.* 2020;77(11):1093-1094. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1060>
20. Qin P, Mehlum L. National observation of death by suicide in the first 3 months under COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatr Scand.* 2020. pmid: 33111325.
21. Niederkrotenthaler T, Voracek M, Herberth A, et al. Role of media reports in completed and prevented suicide: Werther v. Papageno effects. *Br J Psychiatry.* 2010;197:234-243. pmid: 20807970. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.074633>
22. Hawton K, Marzano L, Fraser L, et al. Reporting on suicidal behaviour and covid-19 — need for caution. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(1):15-17. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30484-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30484-3)
23. Wang SM, Han C, Bahk WM et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J.* 2018;54(2):101-112.
24. Braun C, Bschor T, Franklin J, Baethge Ch. Suicides and Suicide Attempts during Long-Term Treatment with Antidepressants: A Meta-Analysis of 29 Placebo-Controlled Studies Including 6,934 Patients with Major Depressive Disorder *Psychother Psychosom.* 2016;85(3):171-179. Epub 2016 Apr 5. <https://doi.org/10.1159/000442293>
25. Brent DA. Antidepressants and Suicidality. *Psychiatr Clin N Am.* 2016;39:503-512. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.002>
26. Hatzinger M. Antidepressants and Suicidality: A Contradiction? *Praxis (Bern 1994).* 2019;108(7):487-494. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003235>
27. Isacson G, Rich C. Antidepressant medication prevents suicide: a review of ecological studies. *Eur Psychiatry Rev.* 2008;1:24-26.
28. Stene-Larsen K, Reneflot A. Contact with primary and mental health care prior to suicide: A systematic review of the literature from 2000 to 2017. *Scandinavian Journal of Public Health.* 2019;47(1):9-17. <https://doi.org/10.1177/1403494817746274>
29. Windfuhr K, While D, Kapur N, et al. Suicide risk linked with clinical consultation frequency, psychiatric diagnoses and psychotropic medication prescribing in a national study of primary-care patients. *Psychol Med.* 2016;46(16):3407-3417. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001823>
30. Gorton HC, Webb RT, Kapur N, et al. Non-psychotropic medication and risk of suicide or attempted suicide: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(1):e009074. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009074>
31. Benson T, Corry C, O'Neill S, et al. Use of prescription medication by individuals who died by suicide in Northern Ireland. *Archives of Suicide Research.* 2018;22(1):139-152. <https://doi.org/10.1080/13811118.2017.1289870>
32. Reneflot A, Kaspersen SL, Hauge LJ, Kalseth J. Use of prescription medication prior to suicide in Norway. *BMC Health Services Research.* 2019;19:215. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4009-1>
33. Henriksson S, Boëthius G, Isacson G. Suicides are seldom prescribed antidepressants: findings from a prospective prescription database in Jämtland county, Sweden, 1985—95. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103(4):301-306. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.00276.x>
34. Courtet P, Nobile B, Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk — harmful or useful? In: Kumar U (ed). *Handbook of suicidal behaviour.* Bangalore: Springer Nature; 2017:329-347.

35. Hayes JF, Lewis G, Lewis G. Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk. *Psychother Psychosom.* 2019;88:371-372.
36. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5802-5817.
37. Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):e1160-1167.
38. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ.* 2005;330:385. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7488.385>
39. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2016;352:396. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7488.396>
40. Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ.* 2002;325:1332-1333. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7376.1332>
41. Rose JC, Unis AS. A mortality index for postmarketing surveillance of new medications. *Am J Emerg Med.* 2000;18:176-179.
42. White NC, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: A comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol.* 2008;4(4):238-250. <https://doi.org/10.1007/BF03161207>
43. Касимова Л.Н., Святогор М.В., Втюрина М.В. Анализ суицидальных попыток путем самоотравления. *Суицидология.* 2011;1:54-55. Kasimova LN, Svyatogor MV, Vtyurina MV. Analysis of suicide attempts by self-poisoning. *Suicidology.* 2011;1:54-55. (In Russ.).
44. Sharma T, Schow Guskil L, Freund N, Gotzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 2016;352:i65. Published online 2016 Jan 27. PMID: PMC4729837. PMID: 26819231. <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>
45. Khan A, Fahl Mar K, Gokul S, Brown WA. Decreased suicide rates in recent antidepressant clinical trials. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(5):1455-1462.
46. Hengartner M, Plöderl M. Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk in Randomized Controlled Trials: A Re-Analysis of the FDA Database. *Psychother Psychosom.* 2019;88(4):247-248. <https://www.karger.com/Article/FullText/501215> <https://doi.org/10.1159/000501215>
47. Kaminskia JA, Bschor T. Antidepressants and suicidality: A re-analysis of the re-analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2020;266:95-99.
48. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:219-235. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
49. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2008;165(3):342-351.
50. Domschke K, Deckert J, Arolt V, Baune BT. Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4):621-622.
51. Shepard DS, Gurewich D, Lwin AK, et al. Suicide and suicidal attempts in the United States: costs and policy implications. *Suicide Life Threat Behav.* 2016;46(3):352-362. <https://doi.org/10.1111/sltb.12225>
52. Oquendo MA, Bernanke JA. Suicide risk assessment: tools and challenges. *World Psychiatry.* 2017;16(1):28-30.
53. Courtet P, Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry.* 2017;16(3):317-318. <https://doi.org/10.1002/wps.20460>
54. Gupta S, Gersing KR, Erkanli A, Burt T. Antidepressant Regulatory Warnings, Prescription Patterns, Suicidality and Other Aggressive Behaviors in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Psychiatr Q.* 2016;87(2):329-342. <https://doi.org/10.1007/s11126-015-9389-8>
55. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Depression: the treatment and management of depression in adults.* Leicester (UK): British Psychological Society;2020. <https://www.nice.org.uk/SG90>
56. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry.* 2009;166(4):418-426.
57. American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Information for patients and their families. https://www.aacap.org/AACAP/Resources_for_Primary_Care/Information_for_Patients_and_Their_Families/Home.aspx?hkey5bce12396-b276-4fed-8430-ca8628eb1a2b.
58. Courtet P, Lopez-Castroman J, Jaussent I, et al. Antidepressant dosage and suicidal ideation. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1863-1865.
59. Coupland C, Hill T, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self-harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ.* 2015;350:h517.
60. Nischal A, Tripathi A, Trivedi JK. Suicide and Antidepressants: What Current Evidence Indicates *Mens Sana Monogr.* 2012;10(1):33-44. <https://doi.org/10.4103/0973-1229.87287>
61. Healey D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom.* 2003;72(2):71-79. <https://doi.org/10.1159/000068691>
62. NICE Preventing suicide. 2018, 2019.
63. Цукарзи Э.Э. Суицид: оценка рисков и первая помощь. *Современная терапия психических расстройств.* 2011;2:30-40. Tsukarzi EE. Suicide: risk assessment and first aid. *Modern Therapy of Mental Disorders.* 2011;2:30-40. (In Russ.).
64. Courtet Ph, Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry.* 2017;16(3):317-318.
65. Ryan EP, Maria A. Oquendo Suicide Risk Assessment and Prevention: Challenges and Opportunities. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2020;18(2):88-99. Epub 2020 Apr 23. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200011>

Поступила 05.04.2021
 Received 05.04.2021
 Принята к печати 14.09.2021
 Accepted 14.09.2021

Суицидальный риск при депрессиях у пациентов с религиозным мировоззрением

© Е.В. ГЕДЕВАНИ, Г.И. КОПЕЙКО, О.А. БОРИСОВА, Б.В. СМЕРНОВА, У.О. ПОПОВИЧ, В.Г. КАЛЕДА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Обзор освещает основные проблемы позитивного и негативного религиозного копинга в отношении депрессий, сопровождающихся суицидальным поведением. Обсуждается значение ряда клинических и психологических факторов, влияющих на суицидальный риск (возраст, пол, особенности клинической картины депрессии, внутренняя и внешняя религиозная ориентация, роль религиозной общины, социальной поддержки и этической оценки самоубийства). С целью разработки персонализированных подходов к комплексной терапии суицидального поведения дальнейшие исследования целесообразно посвятить изучению влияния религиозного фактора на депрессивные состояния с различным уровнем тяжести психопатологических расстройств.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, суицидальное поведение, религиозность, религиозное совладание, религиозная община, этическое осуждение самоубийства, психопатология, патологическая религиозность.

Информация об авторах:

Гедевани Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8829-3191>

Копейко Г.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Борисова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>

Автор, ответственный за переписку: Гедевани Е.В. — e-mail: gedevani@hotmail.com

Смирнова Б.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3119-4226>

Попович У.О. — <https://orcid.org/0000-0002-0400-3220>

Каледа В.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

Как цитировать:

Гедевани Е.В., Копейко Г.И., Борисова О.А., Смирнова Б.В., Попович У.О., Каледа В.Г. Суицидальный риск при депрессиях у пациентов с религиозным мировоззрением. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):49–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206249>

Suicidal risk in depressions with religious content

© E.V. GEDEVANI, G.I. KOPEYKO, O.A. BORISOVA, B.V. SMIRNOVA, U.O. POPOVICH, V.G. KALEDA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The review highlights the main issues of positive and negative religious coping in depression with suicidal behavior. The number of clinical and psychological factors related to suicide risk (age, gender, clinics of depression, internal and external religious orientation, the role of religious community, social support and ethical assessment of suicide) is discussed. To develop personalized approaches to the complex therapy of suicidal behavior, it is advisable to devote further research to studying the influence of the religious factor on depressive states with different levels of severity of psychopathological disorders.

Keywords: depressive disorders, suicidal behavior, religiosity, religious coping, religious community, moral objections to suicide, psychopathology, pathological religiosity.

Information about the authors:

Gedevani E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8829-3191>

Kopeyko G.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Borisova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>

Corresponding author: Gedevani E.V. — e-mail: gedevani@hotmail.com

Smirnova B.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3119-4226>

Popovich U.O. — <https://orcid.org/0000-0002-0400-3220>

Kaleda V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

To cite this article:

Gedevani EV, Kopeyko GI, Borisova OA, Smirnova BV, Popovich UO, Kaleda VG. Suicidal risk in depressions with religious content. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):49–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206249>

Одной из наиболее важных проблем, связанных с особенностями проявлений депрессий, является риск суицида. Несмотря на разные подходы к оценке суицидального поведения в мировом научном сообществе [1–7], в последние несколько десятилетий общемировой тенденцией является квалификация суицидального поведения как проявления психического заболевания, в частности депрессии [8–15].

Религиозность пациента, страдающего депрессией, с одной стороны, может затруднять выявление и распознавание болезненного состояния неспециалистами, что приводит к несвоевременному получению или отсутствию необходимой врачебной помощи; с другой стороны, недостаточная осведомленность в вопросах религии среди психиатров, психотерапевтов и клинических психологов может стать препятствием к пониманию ценностно-смысловой структуры личности пациента, что снижает комплаентность и эффективность оказания медицинской помощи.

До настоящего времени спорными являются определения религиозности, что приводит к различным результатам измерения и неоднозначности в оценке ее влияния на совладание с депрессивными состояниями и суицидальными мыслями [16]. По мнению Н. Koenig [17], необходимо использование разных дефиниций религиозности и духовности в соответствии с контекстами, в которых они используются — в научном или в клиническом, так как использование этих понятий имеет различные цели.

Современное мультикультуральное общество, в котором под влиянием социальных и экономических процессов происходят трансформация и смешение религиозных традиций, создает значительные трудности при изучении непосредственного действия религиозного фактора на течение депрессии и суицидальное поведение [18–23]. В этих случаях для адекватной квалификации важно понимание сути догматических положений основных религиозных деноминаций, чему посвящены обзоры ряда исследователей [16, 18, 24, 25].

В обзорной статье [26] были рассмотрены благоприятные аспекты влияния религиозности на течение депрессий и суицидальное поведение. Однако в силу многочисленных публикаций по данной тематике в ней не столь подробно были рассмотрены исследования, касающиеся неоднозначного, спорного или даже негативного влияния религиозного фактора на течение депрессий.

До настоящего времени в литературе преобладают исследования, которые демонстрируют положительное влияние религии на течение депрессий. В недавнем обзоре S. Stack [27], посвященном смертности в результате суицида, приведены данные о том, что в 65% выполненных исследований с высоким уровнем достоверности с точки зрения методологии была обнаружена обратная зависимость между религиозностью и депрессией, и в 73% исследований сообщалось о значимых положительных взаимосвязях между религиозностью и чувством надежды, которое считается протективным фактором в отношении самоубийства. В 93% исследований сообщалось о значительных положительных взаимосвязях между уровнями значений религиозности и смысла жизни.

В том же обзоре S. Stack упоминает о некоторых географических «культуральных» зонах, в которых традиционные религиозные конфессии выступают в качестве мощного протективного фактора. К таким зонам он относит Латин-

скую Америку и восточную Европу. Напротив, для восточной Азии, в частности Китая, который характеризуется преобладанием атеистических взглядов, сообщается, что религия может являться фактором риска развития депрессии и суицида [28]. В обществах, которые негативно относятся к религиозным традициям, религиозные убеждения человека с меньшей вероятностью защищают его от самоубийства [29]. Однако, например, в Бурятии при исследовании религиозности среди групп молодых людей бурятской и русской национальностей было выявлено, что высокая суицидальная активность у населения не была связана с религиозным фактором, вместе с тем ожидаемого протективного действия религиозной веры также отмечено не было [30].

В ранее выполненном обзоре E. Colucci и G. Martin [31] было отмечено преобладание исследований, доказывающих протективное действие религиозности на депрессию и суицидальное поведение. Однако также было установлено, что в единичных исследованиях религиозные или духовные проблемы могут провоцировать формирование суицидальных мыслей. Например, в исследовании J. Exline и соавт. [32] сообщается о больном с депрессивно-бредовым психозом, бредом греховности и суицидальным поведением. Помимо этого, E. Colucci и G. Martin [31] отмечают ряд научных исследований, в которых не выявлены корреляции между религиозностью и суицидальными мыслями [33–36] или между религиозностью и суицидальными попытками [37, 38].

Неуклонный рост интереса исследователей относительно взаимосвязи религиозности и суицидального риска демонстрирует рост количества публикаций, которые можно обнаружить в научной сети PubMed: если в середине XX века обнаруживаются единичные работы, то к 2021 г. их количество достигает 8076. В настоящее время по-прежнему сохраняются спорные мнения об оценке роли конкретных факторов, определяющих протективное действие религиозности в отношении депрессий и суицидальных попыток [25, 39, 40]. На отсутствие окончательной позиции в вопросах влияния религиозности на риск суицида указывают также данные, опубликованные в недавнем издании Оксфордского пособия, посвященного суицидологии и профилактике самоубийств [24].

Факторы, оказывающие влияние на формирование религиозного совладания в отношении депрессий и суицидального поведения

K. Pargament [41] большое количество работ которого посвящено исследованиям взаимосвязей религиозности с психическим и соматическим здоровьем, выделяет особые факторы, влияющие, по его мнению, в значительной степени на религиозное совладание: особенности структуры личности и ценностно-смысловых конструкторов, религиозная конфессия и особенности кризисных ситуаций, с которыми сталкивается человек.

Для лучшего понимания влияния религиозности на течение депрессии и формирование суицидального поведения требуется анализ и некоторых других значимых факторов, на которые обращают внимание многие исследователи, занимающиеся данной проблематикой, и которые выделены нами ниже.

Влияние возрастного фактора

M. Stearns и соавт. [42] обнаружили взаимосвязь между высоким уровнем религиозности и меньшей выражен-

ностью депрессивной симптоматики у пациентов среднего и старшего возраста (40 лет и старше), в то время как статистически значимая взаимосвязь между уровнем религиозности и симптомами депрессии у молодых (до 40 лет) установлена не была. Результаты изучения религиозного фактора Р. Wink и соавт. [43] демонстрируют сходную динамику уровня религиозности участников их исследования: в юношеском и среднем возрасте религиозность была значительно ниже, чем при достижении зрелости. М. Stearns и соавт. [42] обратили внимание на то, что уровень религиозности не линейно повышается с возрастом, но имеет тенденцию колебаться в течение всей жизни. Ссылаясь на исследование А. Sutin [44], они также отметили, что соответственно этой динамике депрессивные симптомы, сопровождающиеся суицидальным поведением, могут развиваться по аналогичному стереотипу — U-образно, когда наибольшая их выраженность отмечается в молодом возрасте, снижение — в среднем возрасте, а после 75 лет вновь отмечается увеличение выраженности депрессивной симптоматики и суицидальных тенденций.

Противоречащие этим данным результаты получены рядом авторов, которые отмечают, что участие в религиозных практиках снижает риск суицида у лиц юношеского возраста, но не у лиц зрелого возраста [45, 46]. Исследователи, изучавшие религиозность пациентов пожилого возраста, обнаружили, что личная молитва, регулярное посещение церкви и поддержка религиозной общины связаны с меньшей склонностью к образованию суицидальных мыслей [47–49].

Результаты исследования Ю.И. Полищука и З.В. Летниковой [50] свидетельствуют о том, что у религиозно верующих людей пожилого возраста наличие веры и использование религиозных способов совладания способствуют смягчению и редукции депрессивных расстройств и суицидальных проявлений.

Гендерный фактор

Данные литературы относительно вопроса влияния гендерного фактора на суицидальное поведение у религиозных больных весьма противоречивы. Так, некоторые исследователи приходят к выводу, что фактор религиозности может снижать риск возникновения суицидальных мыслей у женщин [51, 52]. Напротив, А. Kielan и соавт. [53] отмечают высокий уровень религиозного совладания с депрессивными расстройствами и суицидальными мыслями у мужчин.

R. Gearing и D. Lizardi [54] при изучении влияния религии на самоубийство с учетом половых различий обнаружили более высокие показатели самоубийств у мужчин, по сравнению с женщинами, в христианских, индуистских и еврейских, но не в исламских группах. Между тем D. Althman и A. Fogarty [55] недавно сообщили о наибольших гендерных различиях в отношении суицидальных проявлений в христианских странах и о наименьших — в индуистских.

Образ Бога

В качестве одного из важных факторов, влияющих на течение депрессии и возникновение суицидальных мыслей и попыток, считается восприятие Бога пациентом [39, 56–58].

N. Van Vliet и соавт. [59] в своем исследовании целенаправленно изучали представления о Боге у христиан, страдающих тяжелыми депрессиями. Они описали различные представления о Боге, выделяя тот факт, что пациенты с негативным представлением о Боге чаще испытывали чувство

богооставленности, что сопровождалось значительным повышением суицидального риска. Исследователи пришли к выводу, что представление о Боге как поддерживающем и милосердном может благоприятно влиять на суицидальность, в то время как образ Бога пассивного, лишаящего поддержки или жестокого может отрицательно влиять на течение депрессии и повышать риск самоубийства.

Другими исследователями [60, 61] также показана связь позитивного представления образа Бога с низким уровнем или отсутствием расстройств аффективного или более тяжелого регистра; и, напротив, у тех индивидов, которые представляли Бога жестоким и карающим, отмечались низкая самооценка и склонность к депрессии, видение окружающего мира полным угроз.

Чувство вины, стыда и низкая самооценка

У пациентов с депрессией вовлечение в религиозную жизнь может сопровождаться возникновением чувства вины, стыда и снижением самооценки [17]. При обследовании верующих онкологических пациентов S. Alavi и соавт. [62] показали, что существует значительная положительная корреляция между патологической виной и депрессией. Результаты регрессионного анализа показали, что представление о Боге как карающем, немилосердном судье и наличие онкологического заболевания играют значительную и решающую роль в оценке риска развития депрессии и суицидального поведения.

Внутренняя и внешняя религиозная ориентация

Некоторые исследователи находят связь между типом личности, внутренней или внешней религиозной ориентацией, тяжестью психопатологических расстройств и профессиональной принадлежностью [63]. Отдельной вниманием заслуживает характер сформировавшейся религиозности, поэтому особо следует отметить случаи, когда религиозность пациента возникает вследствие имеющихся проявлений заболевания, как результат болезненной трактовки психотических расстройств, так как в этих случаях речь идет скорее о негативном, а иногда об опасном для здоровья и жизни влиянии патологической религиозности на клиническую картину психического заболевания и поведение пациента [64].

Социальная поддержка, степень религиозной приверженности и частота посещения церкви

E. Kleiman, R. Liu [65] изучили протективную роль частоты посещения религиозных служб в отношении завершеного самоубийства. Результатом исследования явилось заключение о том, что для посещавших религиозные службы не менее 24 раз в год или чаще вероятность самоубийства была менее чем в 2 раза ниже, чем для тех, кто посещал их реже. Авторы утверждают, что протективный эффект частого посещения религиозных служб представляется относительно надежным и даже может служить прогностическим показателем отсутствия суицидальной активности на 16 лет вперед с учетом других факторов, предикторов самоубийства. Однако механизм протекторного действия религиозности в данном случае до конца неясен. Некоторые авторы указывают на то, что высокую значимость религиозной общины определяет дружественная поддержка социальной среды с общностью интересов [66]. Другие исследователи подчеркивают, что социальная поддержка пожилых прихожан является гораздо более эффективной, чем секулярная социальная поддержка [67].

A. Moreira-Almeida и соавт. [68] считают этическое осуждение самоубийства одним из наиболее важных факторов защитного влияния религиозности в отношении депрессий и суицидального поведения. Этическое осуждение является значимой причиной для отказа от совершения самоубийства и, как правило, связано со значимыми религиозными убеждениями [69]. Этот фактор может мешать человеку совершить самоубийство даже во время «суицидального кризиса» [70].

В исследовании M. Jongkind и соавт. [39] в общей сложности были включены 155 стационарных и амбулаторных пациентов с тяжелой депрессией из христианского психиатрического учреждения. Были оценены следующие религиозные факторы: посещаемость религиозных служб, частота молитв, религиозная значимость, тип представления о Боге и моральное осуждение самоубийства. На основании проведенного множественного регрессионного анализа исследователи пришли к выводу, что моральное осуждение самоубийства имеет уникальную и заметную (негативную) связь с мыслями о самоубийстве и историей попыток самоубийства на протяжении всей жизни, даже с учетом демографических особенностей данного контингента и степени глубины депрессии. По мнению авторов, высокий уровень этического осуждения самоубийства и позитивное представление о поддерживающем Боге у пациентов-христиан с депрессией отрицательно коррелируют с мыслями о самоубийстве. Оба фактора рассматриваются как важные маркеры для оценки и дальнейшей разработки терапевтических стратегий.

Q. Vuong и соавт. [71] высказывают гипотезу о том, что суицидальные мысли являются результатом той информации, которая «напитывает» человека. Так, люди с относительно более высоким уровнем социальной осведомленности могут получить доступ к различным источникам информации, в отличие от религиозных людей, которые вряд ли будут обращаться за помощью к обычным секулярным источникам из-за недоверия к ним, напротив, они будут искать помощи в религиозных, соответствующих их вере и мировоззрению. Авторы выделяют особую роль антисуицидальных положений в религиозных догматах, связанных с религиозной интерпретацией темы смерти, веры в загробную жизнь, смысл и ценность жизни. Поэтому более высокая доступность нерелигиозной информации, связанной с темой смерти, может увеличить вероятность как размышлений на эту тему, так и риск суицидального поведения. Религиозная культура может препятствовать суицидальному поведению, даже несмотря на появление суицидальных мыслей, предоставляя источник надежды и возможные способы совладания со своими страданиями [72].

*Психопатологический фактор
и патологическая религиозность*

Исследование, проведенное X. Foo и соавт. [73] среди малазийских студентов, показало, что отклонение от традиционной религиозной приверженности, существующей в данной культуральной среде, способствует принятию решения о суициде.

R. Lawtence и соавт. [72] был выполнен обзор литературы, посвященный поиску причин ассоциирования религии с повышенным риском самоубийства. Авторами были выявлены модели негативного религиозного совладания, включавшие негативную оценку Божественного промысла,

чувство богооставленности, обвинение Бога в жизненных трудностях, переживание духовного напряжения или сомнений или переживание конфликта и борьбы с Богом [74]. Исследование [72] показало, что изучение взаимосвязи посттравматического стрессового расстройства у небольших групп людей не отражает статистически достоверных корреляций между суицидальным поведением и религиозностью [45, 75–77]. В результате проведенного исследования авторы делают вывод об отсутствии однородной выборки в перечисленных работах, что ограничивает возможность сделать общие выводы о взаимосвязи религии и суицидального поведения в целом.

К настоящему моменту не так много исследований посвящено влиянию религиозности на суицидальное поведение при депрессивно-параноидных состояниях [78–80]. Недавно были опубликованы результаты исследования, посвященного эндогенным депрессиям с религиозными переживаниями, в котором были описаны психопатологические расстройства, выходящие за рамки аффективного уровня, и трудноотделимые от самих религиозных переживаний, скрытые за «фасадом» религиозного мировоззрения [81]. В подобных случаях может формироваться стигматизация пациента со стороны религиозной общины и священнослужителей. Данное обстоятельство, безусловно, требует выбора персонализированной терапевтической тактики и проведения образовательной деятельности в среде религиозных общин и священнослужителей [82–85].

Анализ данных литературы демонстрирует, что многие ученые не придерживаются в своих исследованиях клинического подхода и чаще рассматривают проблему влияния религиозного фактора на суицидальное поведение с психологической и социологической точек зрения. По нашему мнению, для оценки влияния религиозного фактора обязательно необходимо дифференцировать клинико-психопатологическую структуру депрессивных состояний. При легкой и средней степени выраженности депрессивных проявлений религиозный фактор играет существенную протективную роль в тех случаях, когда имеет место устойчивая внутренняя религиозная ориентация. При утяжелении депрессивных расстройств снижается положительное влияние религиозности на суицидальный риск, что не исключает ее значимости при редукции психопатологической симптоматики в состоянии ремиссии и на этапе реабилитации. При депрессивно-бредовых расстройствах с выраженными нарушениями мышления снижается роль личностных факторов и деформируется ценностно-смысловая структура личности, что приводит к формированию бредового поведения. В этих случаях депрессивный бред с религиозной фабулой представляет высокую суицидальную опасность.

Заключение

Таким образом, необходимо подчеркнуть обоснованность учета религиозного фактора при работе с пациентами, в том числе необходимость сбора «духовной истории» [86–90], а также целесообразность персонализированного подхода к комплексной терапии с использованием алгоритма медикаментозного и психотерапевтического лечения, психологического консультирования и психологической коррекции не только на всех этапах лечебного цикла, но и в период становления и стабилизации ремиссии [91–98]. Применение персонализированного подхода, помимо рассмотрения «духовной истории» пациента,

подразумевает также оценку остроты и тяжести депрессивного состояния, риска возникновения суицидального поведения, что имеет решающее значение как для неглубоких депрессивных состояний, так и для депрессий с бредовыми и галлюцинаторными нарушениями. Дальнейшие исследования в этой области целесообразно направить на изучение влияния религиозности на депрессивные состо-

яния, различающиеся по уровню тяжести психопатологических расстройств, и на поиск наиболее адекватных терапевтических и реабилитационных подходов в отношении каждого из этих типов депрессий.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. May AM, Klonsky ED. What distinguishes suicide attempters from suicide ideators? A meta-analysis of potential factors. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2016;23(1):5-20. <https://doi.org/10.1037/h0101735>
2. Martínez R, Senra C, Fernández-Rey J, et al. Sociotropy, autonomy and emotional symptoms in patients with major depression or generalized anxiety: The mediating role of rumination and immature defences. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(16):5716. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165716>
3. Park Y, Kim HS. The interaction between personality and interpersonal needs in predicting suicide ideation. *Psychiatry Research*. 2019;272:290-295. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.091>
4. Gandhi A, Luyckx K, Goossens L et al. Sociotropy, autonomy, and non-suicidal self-injury: The mediating role of identity confusion. *Personality and Individual Differences*. 2016;99:272-277. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.05.040>
5. Durkheim E. *Le Suicide*. Paris, France: Felix Alcan; 1897.
6. Амбрумова А.Г. Роль личности в проблеме суицида. Актуальные проблемы суицидологии: сб. науч. работ. Отв. ред. Ковалев В.В. М. 1981;35-49. Ambrumova AG. *The role of personality in the problem of suicide*. Actual problems of suicidology: collection of scientific works. Ed. Kovalev V.V. M. 1981;35-49. (In Russ.).
7. Амбрумова А.Г. Суицидальное поведение как объект комплексного изучения. Комплексные исследования в суицидологии: сб. научных трудов. М.: Изд. Моск. НИИ психиатрии МЗ СССР; 1986;7-25. Ambrumova AG. *Suicidal behavior as an object of complex study*. Complex studies in suicidology: collection of scientific papers. M.: Moscow Publishing House. Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of the USSR; 1986;7-25. (In Russ.).
8. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 1997;170(3):205-228. <https://doi.org/10.1192/bjp.170.3.205>
9. Bernal M, et al. Risk factors for suicidality in Europe: results from the ES-EMED study. *Journal of Affective Disorders*. 2007;101(1-3):27-34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.018>
10. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide and psychiatric diagnosis: a world-wide perspective. *World Psychiatry*. 2002;1(3):181-185. <https://doi.org/10.1027/0227-5910.25.4.147>
11. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: A meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4(37):1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-37>
12. Brådvik L. Suicide risk and mental disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(9):e15092028. <https://doi.org/10.3390/ijerph15092028>
13. Song Y, Rhee SJ, Lee H, et al. Comparison of suicide risk by mental illness: a retrospective review of 14-year electronic medical records. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(47):402. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e402>
14. Kim C, Lesage A, Seguin M, et al. Patterns of comorbidity in male suicide completers. *Psychological Medicine*. 2003;33:1299-1309. <https://doi.org/10.1017/S0033291703008146>
15. Dumais A, Lesage AD, Alda M, et al. Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *The American Journal of Psychiatry*. 2005(162):2116-2124. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2116>
16. Пашковский В.Э., Шамрей В.К., Софронов А.Г. и др. Суицидальное поведение и религиозность. *Суицидология*. 2015;6(3 (20)):30-41. Pashkovskij V.E, Shamrej V.K, Sofronov A.G, et al. Suicidal behavior and religiosity. *Suicidologija*. 2015;6(3 (20)):30-41. (In Russ.).
17. Koenig HG. Religion, spirituality, and health: a review and update. *Advances in Mind-Body Medicine*. 2015;29(3):19-26. PMID 26026153.
18. Gearing RE, Alonzo D. Religion and suicide: New findings. *Journal of Religion and Health*. 2018;57:2478-2499. <https://doi.org/10.1007/s10943-018-0629-8>
19. Staples J, Widger T. Situating suicide as an anthropological problem: ethnographic approaches to understanding self-harm and self-inflicted death. *Culture, Medicine, and Psychiatry*. 2012;36(2):183-203.
20. Asad T. *Introduction: Thinking about secularism. Formations of the Secular*. Stanford University Press. 2003;1-18.
21. Hsieh N. A global perspective on religious participation and suicide. *Journal of Health and Social Behavior*. 2017;58(3):322-339. <https://doi.org/10.1177/0022146517715896>
22. Stack S, Laubepin F. Religiousness as a predictor of suicide: An analysis of 162 European Regions. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2018;49(2):371-381. <https://doi.org/10.1111/sltb.12435>
23. Saiz J, Ayllón-Alonso E, Sánchez-Iglesias I, et al. Religiosity and suicide: a large-scale international and individual analysis considering the effects of different religious beliefs. *Journal of Religion and Health*. 2021;60(4):2503-2526. <https://doi.org/10.1007/s10943-020-01137-x>
24. Wasserman D. (ed.). *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention*. 2nd edition. Oxford University Press. 2020.
25. Nelson G, Hanna R, Houry A, et al. Protective functions of religious traditions for suicide risk. *Suicidology Online*. 2012;3(1):59-71.
26. Копейко Г.И., Борисова О.А., Гедевани Е.В., Каледя В.Г. Влияние фактора религиозности на депрессивные состояния и суицидальное поведение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):103-110. Kopeyko GI, Borisova OA, Gedevani EV, Kaleda VG. The influence of religiosity on depressive disorders and suicidal behavior. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):103-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011103>
27. Stack S. Contributing factors to suicide: Political, social, cultural and economic. *Preventive Medicine*. 2021;152:e106498. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106498>
28. Zhang J, Wiczorek W, Conwell Y. Characteristics of young rural Chinese suicides: a psychological autopsy study. *Psychological Medicine*. 2010;40(4):581-589. <https://doi.org/10.1017/S003329170999808>
29. Lawrence RE, Brent D, Mann JJ, et al. Religion as a risk factor for suicide attempt and suicide ideation among depressed patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2016;204(11):845-850. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000484>
30. Лубсанова С.В., Базаров А.А. Суицидальное поведение и религиозность (на примере молодых людей бурятской и русской национальностей). *Суицидология*. 2013;4(3(12)):79-83. Lubsanova SV, Bazarov AA. Suicidal behavior and religiosity (on the example of young people of Buryat and Russian nationalities). *Suicidologija*. 2013;4(3(12)):79-83. (In Russ.).
31. Colucci E, Martin G. Religion and spirituality along the suicidal path. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2008;38(2):229-244. <https://doi.org/10.1521/suli.2008.38.2.229>
32. Exline JJ, Yali AM, Sanderson WC. Guilt, discord, and alienation: The role of religious strain in depression and suicidality. *Journal of Clinical Psychology*. 2000;56(12):1481-1496. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(200012\)56:12<1481::AID-1>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-4679(200012)56:12<1481::AID-1>3.0.CO;2-A)

33. Lester D, Francis LJ. Is religiosity related to suicidal ideation after personality and mood are taken into account? *Personality and Individual Differences*. 1993;15(5):591-592. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(93\)90342-Z](https://doi.org/10.1016/0191-8869(93)90342-Z)
34. Dervic K, Oquendo MA, Grunebaum MF, et al. Religious affiliation and suicide attempt. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(12):2303-2308. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2303>
35. Eshun S. Sociocultural determinants of suicide ideation: a comparison between American and Ghanaian college samples. *Suicide & Life-Threatening Behavior*. 2003;33(2):165-171. <https://doi.org/10.1521/suli.33.2.165.22779>
36. Kamal Z, Loewenthal KM. Suicide beliefs and behaviour among young Muslims and Hindus in the UK. *Mental Health, Religion & Culture*. 2002;5(2):111-118. <https://doi.org/10.1080/13674670210141052>
37. Loewenthal KM, MacLeod AK, Cook S, et al. The suicide beliefs of Jews and Protestants in the UK: How do they differ? *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 2003;40(3):174-181.
38. Kranitz L, Abrahams J, Spiegel D, Keith-Spiegel P. Religious beliefs of suicidal patients. *Psychological Reports*. 1968;22(3(1)):936. <https://doi.org/10.2466/pr0.1968.22.3.936>
39. Jongkind M, van den Brink B, Schaap-Jonker H, et al. Dimensions of religion associated with suicide attempt and suicide ideation in depressed, religiously affiliated patients. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2019;49(2):505-519.
40. Le TT, Nguyen MH, Vuong QH. *Interpreting the protective role of religiosity towards suicidal ideation using the mindsponge mechanism*. SocArXiv;2022. <https://doi.org/10.31235/osf.io/qzdx6>
41. Pargament KI, Brant CR. *Religion and coping*. *Handbook of religion and mental health*. Academic Press. 1998;111-128. <https://doi.org/10.1016/B978-012417645-4/50075-4>
42. Stearns M, Nadorff DK, Lantz ED, et al. Religiosity and depressive symptoms in older adults compared to younger adults: Moderation by age. *Journal of Affective Disorders*. 2018;238:522-525. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.076>
43. Wink P, Ciciolla L, Dillon M, et al. Religiousness, spiritual seeking, and personality: findings from a longitudinal study. *Journal of Personality*. 2007;75(5):1051-1070. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2007.00466.x>
44. Sutin AR, Terracciano A, Milanesechi Y, et al. The trajectory of depressive symptoms across the adult life span. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):803-811. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.193>
45. Nkansah-Amankra S, Diedhiou A, Agbanu SK, et al. A longitudinal evaluation of religiosity and psychosocial determinants of suicidal behaviors among a population-based sample in the United States. *Journal of Affective Disorders*. 2012;139:40-51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.027>
46. Cole-Lewis YC, Gipson PY, Opperman KJ, et al. Protective role of religious involvement against depression and suicidal ideation among youth with interpersonal problems. *Journal of Religion and Health*. 2016;55(4):1172-1188. <https://doi.org/10.1007/s10943-016-0194-y>
47. Rushing NC, Corsentino E, Hames JL, et al. The relationship of religious involvement indicators and social support to current and past suicidality among depressed older adults. *Aging & Mental Health*. 2013;17(3):366-374. <https://doi.org/10.1080/13607863.2012.738414>
48. Figueiredo AEB, da Silva RM, Vieira LJES, et al. Is it possible to overcome suicidal ideation and suicide attempts? A study of the elderly. *Ciencia & Saude Coletiva*. 2015;20(6):1711-1719. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152006.02102015>
49. Huang LB, Tsai YF, Liu CY, et al. Influencing and protective factors of suicidal ideation among older adults. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2017;26(2):191-199. <https://doi.org/10.1111/inm.12247>
50. Полищук Ю.И., Летникова З.В. Психопрофилактическое и психотерапевтическое значение религиозной веры в позднем возрасте. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(3):56-61. Polishchuk YuI, Letnikova ZV. Psychoprophylactic and psychotherapeutic significance of religious faith in later life. *Social'naja i Klinicheskaja Psihiatrija*. 2018;28(3):56-61. (In Russ.).
51. Меринов А.В., Байкова М.А. Анализ влияния наличия веры в Бога на суицидологические показатели и клиникопсихологические характеристики студентов старших курсов ВУЗа. *Суицидология*. 2016;7(1 (22)):29-39. Merinov AV, Baykova MA. Analysis of the influence of the presence of faith in God on suicidal indicators and clinical psychological characteristics of senior university students. *Suicidologija*. 2016;7(1 (22)):29-39. (In Russ.).
52. Kralovec K, Kunrath S, Fartacek C, et al. The gender-specific associations between religion/spirituality and suicide risk in a sample of Austrian psychiatric inpatients. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2017;48(3):281-293. <https://doi.org/10.1111/sltb.12349>
53. Kielan A, Jaworski M, Mosiołek A, et al. Factors related to the level of depression and suicidal behavior among men with diagnosed depression, physically ill men, and healthy men. *Front Psychiatry*. 2021;12:644097. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644097>
54. Gearing RE, Lizardi D. Religion and suicide. *Journal of Religion and Health*. 2009;48:332-341. <https://doi.org/10.1007/s10943-008-9181-2>
55. Alothman D, Fogarty A. Global differences in geography, religion and other societal factors are associated with sex differences in mortality from suicide: An ecological study of 182 countries. *Journal of Affective Disorders*. 2020;260(1):67-72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.093>
56. Hall TW, Fujikawa AM. God image and the sacred. Pargament K.I., Exline J.J., Jones J.W. *APA handbook of psychology, religion, and spirituality* (Vol. 1): Context, theory, and research. American Psychological Association. 2013;277-292. <https://doi.org/10.1037/14045-015>
57. Braam AW, Schaap-Jonker H, Van Der Horst MH, et al. Twelve-year history of late-life depression and subsequent feelings to God. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;22(11):1272-1281. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.016>
58. Braam AW, Koenig HG. Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2019;257:428-438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.063>
59. van Vliet NK, Schaap-Jonker H, Jongkind M, et al. The associations between God representations and suicidality among Christian patients with a major depressive disorder. *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 2018;60(8):511-520.
60. Eurelings-Bontekoe EHM, Schaap-Jonker H. *A moment of anger, a lifetime of favor: Image of God, personality, and orthodox religiosity*. *Psychiatry and Religion: Beyond boundaries*. Peter J. Verhagen, Herman M. Van Praag, Juan J. López-Ibor Jr, John L. Cox, Driss Moussaoui. 2010;361-372. <https://doi.org/10.1002/9780470682203.ch20>
61. Bonab BG, Koohsar AAH. Relation between image of God with paranoid ideation in college students. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2010;5:966-969. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2010.07.218>
62. Alavi SZ, Amin F, Savoji AP. Relationship between pathological guilt and God image with depression in cancer patients. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2013;84:919-924. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.674>
63. Hutchinson GT, Patock-Peckham JA, Cheong JW, et al. Personality predictors of religious orientation among Protestant, Catholic, and non-religious college students. *Personality and Individual Differences*. 1998;24(2):145-151. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(97\)00164-5](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(97)00164-5)
64. Борисова О.А., Копейко Г.И. Патологическая религиозность у больных с психическими заболеваниями. *Психиатрия и религия*. 2019;11-23. Borisova OA, Kopeyko GI. Pathological religiosity in patients with mental illnesses. *Psihiatrija i Religija*. 2019;11-23. (In Russ.).
65. Kleiman EM, Liu RT. Prospective prediction of suicide in a nationally representative sample: religious service attendance as a protective factor. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;204(4):262-266. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.128900>
66. Willoughby MT, Cadigan RJ, Burchinal M, et al. An evaluation of the psychometric properties and criterion validity of the religious social support scale. *Journal for the Scientific Study of Religion*. 2008;47(1):147-159. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5906.2008.00398.x>
67. Krause N. Exploring the stress-buffering effects of church-based and secular social support on self-rated health in late life. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2006;61(1):35-43. <https://doi.org/10.1093/geronb/61.1.S35>
68. Moreira-Almeida A, Lotufo Neto F, Koenig HG. Religiosity and mental health: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2006;28(3):242-250. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000006>
69. Bakhiyi CL, Calati R, Guillaume S, et al. Do reasons for living protect against suicidal thoughts and behaviors? A systematic review of the literature. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;77:92-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.019>
70. Lizardi D, Dervic K, Grunebaum MF, et al. The role of moral objections to suicide in the assessment of suicidal patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2008;42(10):815-821. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.09.007>

71. Vuong QH, Nguyen MH, Le TT. *A mindsponge-based investigation into the psycho-religious mechanism behind suicide attacks*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2021;10-13.
72. Lawrence RE, Oquendo MA, Stanley B. Religion and suicide risk: a systematic review. *Archives of Suicide Research*. 2016;20(1):1-21. <https://doi.org/10.1080/13811118.2015.1004494>
73. Foo XY, Alwi M, Najib M, et al. Religious Commitment, Attitudes Toward Suicide, and Suicidal Behaviors Among College Students of Different Ethnic and Religious Groups in Malaysia. *Journal of Religion and Health*. 2014;53(3):731-746. <https://doi.org/10.1007/s10943-012-9667-9>
74. Pargament KI, Smith BW, Koenig HG, et al. Patterns of positive and negative religious coping with major life stressors. *Journal for the Scientific Study of Religion*. 1998;4(37):710-724. <https://doi.org/10.2307/1388152>
75. Mihaljević S, Aukst-Margetić B, Vuksan-Ćusa B, et al. Hopelessness, suicidality and religious coping in Croatian war veterans with PTSD. *Psychiatry Danubia*. 2012;24(3):292-297. PMID: 23013635.
76. Stratta P, Capanna C, Riccardi I, et al. Suicidal intention and negative spirituality one year after the earthquake of L'Aquila (Italy). *Journal of Affective Disorders*. 2012;136(3):1227-1231. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.006>
77. Taylor RJ, Chatters LM, Joe S. Religious involvement and suicidal behavior among African Americans and Black Caribbeans. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2011;199:478-486. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31822142c7>
78. Huguélet P, Mohr S, Jung V, et al. Effect of religion on suicide attempts in outpatients with schizophrenia or schizo-affective disorders compared with inpatients with non-psychotic disorders. *European Psychiatry*. 2007;22(3):188-194. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.08.001>
79. Mohr S, Brandt PY, Borrás L, et al. Toward an integration of spirituality and religiousness into the psychosocial dimension of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1952-1959. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1952>
80. Полищук Ю.И., Пищикова Л.Е., Летникова З.В. Синергия религиозной духовности и психических расстройств в позднем возрасте. *Российский психиатрический журнал*. 2020;3:59-63. Polishchuk YuI, Pischikova LE, Letnikova ZV. The synergy of religious spirituality and mental disorders in later life. *Rossijskij Psihiatricheskij Zhurnal*. 2020;3:59-63. (In Russ.).
81. Копейко Г.И., Гедевани Е.В., Борисова О.А. и др. Эндогенные депрессивные состояния с религиозными переживаниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5(2)):55-60. Kopeyko GI, Gedeveni EV, Borisova OA, et al. Endogenous depressions with religious experience. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5(2)):55-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105255>
82. Копейко Г.И. и др. *Семейные клубы трезвости: современные технологии психосоциальной реабилитации людей с религиозным мировоззрением*. М. 2020;88. Kopeyko GI, et al. *Family sobriety clubs: modern technologies of psychosocial rehabilitation of people with a religious outlook*. М. 2020;88. (In Russ.).
83. Шапов О.В., Троицкая И.В. Возможности православной церкви в профилактике суицида. *Психологические исследования: актуальные направления и перспективы*. 2020;1(1):25-31. Shcharov OV, Troitskaya IV. Possibilities of the Orthodox Church in suicide prevention. *Psihologicheskie Issledovanija: Aktual'nye Napravlenija i Perspektivy*. 2020;25-31. (In Russ.).
84. Ouwehand E, Braam AW, Renes JW, et al. Prevalence of religious and spiritual experiences and the perceived influence thereof in patients with bipolar disorder in a Dutch specialist outpatient center. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2019;207(4):291-299. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000965>
85. Vandercreek L, Kenneth M. The Religious Life During Suicide Bereavement: A Description. *Death Studies*. 2009;33(8):741-761. <https://doi.org/10.1080/07481180903070467>
86. Hefti R. Integrating religion and spirituality into mental health care, psychiatry and psychotherapy. *Religions*. 2011;2(4):611-627. <https://doi.org/10.3390/rel2040611>
87. Kim N, Huh H, Chae J. Effects of religiosity and spirituality on the treatment response in patients with depressive disorders. *Comprehensive Psychiatry*. 2015;60:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.04.009>
88. Pečečnik TM, Gostečnik C. Use of Spirituality in the Treatment of Depression: Systematic Literature Review. *Psychiatric Quarterly*. 2022;93(1):255-269. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09881-9>
89. Борисова О.А., Гусев В.В., Двойнин А.М. и др. Структура и содержание ценностно-смысловой сферы психически больных с религиозным мировоззрением. *Культурно-историческая психология*. 2019;15(4):56-67. Borisova OA, Gusev VV, Dvoinin AM, et al. Structure and content of the value-semantic sphere of mentally ill people with a religious worldview. *Kul'turno-Istoricheskaja Psihologija*. 2019;15(4):56-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17759/chp.2019150406>
90. Копейко Г.И., Борисова О.А., Казьмина О.Ю. и др. О возможности использования религиозных способов совладания с депрессивными состояниями. *Смоленский медицинский альманах*. 2019;4:100-105. Kopeyko GI, Borisova OA, Kazmina OYu, et al. On the possibility of using religious methods of coping with depressive states. *Smolenskij Medicinskij Al'manah*. 2019;4:100-105. (In Russ.).
91. Verhagen PJ, van Praag HM, López-Ibor JJ, et al. *Psychiatry and religion: beyond boundaries*. Chichester: John Wiley & Sons, 2010.
92. Ферхаген П.Д. Положение религии и духовности в психиатрии: семь рекомендаций. *Психиатрия*. 2021;19(4):90-99. Verhagen PJ. Position Statement on Religion and Spirituality in Psychiatry: Seven Recommendations. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):90-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-90-99>
93. Moreira-Almeida A, Koenig HG, Lucchetti G. Clinical implications of spirituality to mental health: review of evidence and practical guidelines. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2014;36:176-182. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1255>
94. Aten JD, Smith WR, Davis EB, et al. The psychological study of religion and spirituality in a disaster context: A systematic review. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2019;11(6):597-613. <https://doi.org/10.1037/tra0000431>
95. Cook CCH, Powell A, Sims A. *Spirituality and Narrative in Psychiatric Practice: Stories of Mind and Soul*. RCPsych Publications, 2016;204.
96. Колодин С.Н., Курасов Е.С., Кобозова К.А. Роль духовно-ориентированной психотерапии в современной системе оказания помощи пациентам с психическими расстройствами. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;10(1):68-71. Kolodin SN, Kurasov ES, Kobzeva KA. The role of spiritually-oriented psychotherapy in the modern system of care for patients with mental disorders. *Vestnik Nacional'nogo Mediko-Hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2015;10(1):68-71. (In Russ.).
97. Pearce MJ, Koenig HG, Robins CJ, et al. Religiously integrated cognitive behavioral therapy: A new method of treatment for major depression in patients with chronic medical illness. *Psychotherapy*. 2015;52:56-66.
98. Norko MA, Freeman D, Phillips J, et al. Can Religion Protect Against Suicide? *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2017;205(1):9-14. PMID: 27805983. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000615>

Поступила 21.03.2022

Received 21.03.2022

Принята к печати 22.04.2022

Accepted 22.04.2022

Связь семейной отягощенности расстройствами настроения с неблагоприятным детским опытом и суицидальностью у пациентов с депрессией

© А.А. КИБИТОВ¹, Е.Д. КАСЬЯНОВ¹, А.Е. НИКОЛИШИН², Г.В. РУКАВИШНИКОВ¹, Л.В. МАЛЫШКО¹, У.О. ПОПОВИЧ³, В.Е. ГОЛИМБЕТ³, Н.Г. НЕЗНАНОВ^{1,4}, А.Б. ШМУКЛЕР², А.О. КИБИТОВ^{1,2}, Г.Э. МАЗО¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

⁴ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния семейной отягощенности (СО) расстройствами настроения, отражающей совокупность ассоциированных с депрессией генетических факторов, на неблагоприятный детский опыт (НДО) и суицидальность у пациентов с депрессией.

Материал и методы. В кросс-секционном многоцентровом исследовании приняли участие 200 пациентов (64% ($n=128$) женщин, средний возраст $36,21 \pm 15,09$ года) с депрессией (F32 и F33 по МКБ-10). Данные о СО расстройствами настроения и наличии суицидальных попыток получены в ходе клинических интервью. Выраженность суицидальных идей и поведения в течение жизни оценивалась с помощью Колумбийской шкалы тяжести суицида (C-SSRS), НДО — Международного опросника неблагоприятного детского опыта (ACE-IQ).

Результаты. Наличие СО не влияло на частоту НДО, суицидальных попыток и баллов по C-SSRS. СО уменьшала влияние НДО на риск совершения суицидальной попытки ($p=0,001$, ОШ=4,428, ДИ 95% [1,797—10,911]), однако при наличии СО, наоборот, его снижало ($p=0,03$, ОШ=0,128, ДИ 95% [0,018—0,893]). Выявлено влияние СО на выраженность ассоциации суицидальных идей с домашним насилием ($p=0,045$), суицидального поведения — с эмоциональным пренебрежением ($p=0,018$) и эмоциональным насилием ($p=0,044$).

Заключение. Наличие СО расстройствами настроения уменьшает влияние НДО на суицидальность у пациентов с депрессией, которая может обуславливаться механизмами, не связанными с ответом на НДО.

Ключевые слова: депрессия, семейная отягощенность, суицид.

Информация об авторах:

Кибитов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>

Касьянов Е.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Николишин А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-6871-1234>

Рукавишников Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Малышко Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5470-4359>

Попович У.О. — <https://orcid.org/0000-0002-2443-2102>

Автор, ответственный за переписку: Кибитов А.А. — e-mail: andreykibitov18@gmail.com

Голимбет В.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

Незнанов Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Шмуклер А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-7187-9361>

Кибитов А.О. — <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Мазо Г.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать:

Кибитов А.А., Касьянов Е.Д., Николишин А.Е., Рукавишников Г.В., Малышко Л.В., Попович У.О., Голимбет В.Е., Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Связь семейной отягощенности расстройствами настроения с неблагоприятным детским опытом и суицидальностью у пациентов с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):56–63. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206256>

Family history of mood disorders may weaken the link between adverse childhood experience and suicidality in patients with depression

© A.A. KIBITOV¹, E.D. KASYANOV¹, A.E. NIKOLISHIN², G.V. RUKAVISHNIKOV¹, L.V. MALYSHKO¹, U.O. POPOVICH³, V.E. GOLIMBET³, N.G. NEZANOV^{1,4}, A.B. SHMUKLER², A.O. KIBITOV^{1,2}, G.E. MAZO¹

¹Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia;

²Serbsky National Medical Research Centre on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russia;

³Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To study the impact of family history of mood disorders (FHMD), comprising genetic factors associated with depression, on the association between adverse childhood experience (ACE) and suicidality in depression.

Material and methods. This multicenter cross-sectional study included 200 in- and outpatients (64% ($n=128$) women, mean age — (M (SD)) 36.21 (15.09) yrs.) with depression. Self-reports about FHMD and lifetime suicide attempts were obtained in clinical interview. The lifetime intensity of suicidal ideas and behavior was assessed by the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), ACE — by the Adverse Childhood Experience International Questionnaire (ACE-IQ).

Results. FHMD did not affect the prevalence of ACE, suicide attempts and C-SSRS scores. We found that FHMD weakens the link between ACE and the risk of suicide attempt. The emotional neglect itself increased the risk of suicide attempt ($p=0.001$, OR=4.428, CI 95% [1.797—10.911]), but reduced it in patients with FHMD ($p=0.03$, OR=0.128, CI 95% [0.018—0.893]). GLM analysis revealed that FHMD significantly affected the association between suicidal ideas and domestic violence ($p=0.045$) and between suicidal behavior and emotional neglect ($p=0.015$) and abuse ($p=0.044$).

Conclusion. FHMD may weaken the link between ACE and suicidality in patients with depression. Suicidality in these patients may be underlined by mechanisms not involved in the response to ACE although more studies are needed.

Keywords: depression, family history, suicide.

Information about the authors:

Kibitov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>

Kasyanov E.D. — <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Nikolishin A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-6871-1234>

Rukavishnikov G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Malyshko L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5470-4359>

Popovich U.O. — <https://orcid.org/0000-0002-2443-2102>

Corresponding author: Kibitov A.A. — e-mail: andreykibitov18@gmail.com

Golimbet V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

Neznanov N.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Shmukler A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-7187-9361>

Kibitov A.O. — <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Mazo G.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article:

Kibitov AA, Kasyanov ED, Nikolishin AE, Rukavishnikov GV, Malyshko LV, Popovich UO, Golimbet VE, Neznanov NG, Shmukler AB, Kibitov AO, Mazo GE. Family history of mood disorders may weaken the link between adverse childhood experience and suicidality in patients with depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):56–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206256>

Депрессия является расстройством, ассоциированным с высоким риском суицида. По данным метаанализа эпидемиологических исследований, более 30% пациентов с депрессией совершают хотя бы одну суицидальную попытку в течение жизни [1]. Суицидальность представляет собой сложный феномен, возникновение которого, как предполагается, обусловлено комплексным взаимодействием клинических, средовых и биологических факторов, немаловажную роль среди которых играют генетические особенности [2]. Согласно данным семейных и близнецовых исследований, суицидальность агрегируется в семьях, при этом наследуемость суицидальной попытки оценивается от 17 до 55% [3].

Генетические факторы риска развития суицидального поведения были продемонстрированы и в ходе крупных полногеномных ассоциативных исследований [4]. При этом суицидальность в таких исследованиях оценивалась вне рамок какой-то одной нозологии. Считается, что генетическая основа суицидальности, являющейся транснозологическим феноменом, лишь частично перекрывается с конкретными психическими расстройствами. Вместе с тем в крупнейшем на сегодняшний день полногеномном исследовании факта наличия суицидальных попыток показано, что наиболее тесно ассоциированным с суицидом на генетическом уровне расстройством является депрессия (но не биполярное аффективное расстройство (БАР) или шизофрения) [5].

В рутинной психиатрической практике для предварительной оценки наличия наследственной предрасположенности к развитию патологии используется понятие семейная отягощенность (СО) — факт наличия в семье пациента кровных родственников с этим расстройством. Хотя СО и является более широким понятием, включающим также и общие средовые параметры в семьях, генетические факторы играют в ней важнейшую роль. Известно, что риск развития депрессии возрастает почти в 3 раза при наличии как СО депрессией [6], так и СО БАР [7]. Тесную связь депрессии и БАР на генетическом уровне иллюстрируют

также данные полногеномных исследований [8]. Таким образом, именно СО расстройствами настроения в целом является фактором, более полно на клиническом уровне отражающим генетическую предрасположенность к развитию депрессии.

Имеются данные о том, что наличие СО расстройствами настроения, помимо увеличения риска развития депрессии, может также повлиять и на особенности ее течения: возраст манифеста, длительность эпизодов обострения и более слабый ответ на терапию антидепрессантами [9]. Кроме того, СО расстройствами настроения может также увеличивать риск развития суицидального поведения [10]. Генетические факторы могут не только прямо влиять на риск развития суицидальности, но и согласно концепции взаимодействия «геном—среда (GxE interaction)» изменять выраженность влияния средовых факторов, ассоциированных с данным феноменом.

Важнейшим средовым фактором, ассоциированным с увеличением суицидального риска, является неблагоприятный детский опыт (НДО). В данное понятие входят пережитые ситуации, связанные с сильным стрессом у ребенка: различные виды насилия, пренебрежение потребностями ребенка, травматичные события в семье и окружении, свидетелем которых мог быть ребенок [11]. Было показано, что наличие НДО у пациентов с депрессией в 3 раза повышает риск совершения суицидальной попытки [12].

Таким образом, опираясь на парадигму взаимодействия «геном—среда», можно предположить, что наличие у пациента с депрессией комплекса генетических факторов, клинически выявляемых как СО расстройствами настроения, может повлиять на связь НДО и суицидальности. Однако вопрос взаимодействия СО расстройствами настроения, НДО и суицидальности все еще изучен слабо.

Выявлено влияние СО расстройствами настроения на ассоциацию суицидальности и близкого к понятию НДО феномена детской травмы. Однако детская травма считается более узким понятием, отражающим лишь одно из возможных последствий НДО [13]. Таким образом, вопрос о влиянии СО расстройствами настроения на ассоциацию с суицидальностью именно НДО, включающего в себя не только различные виды насилия и пренебрежения, но и неблагоприятные семейные и иные факторы окружающей среды, остается открытым.

Целью исследования — изучение влияния СО расстройствами настроения на связь НДО и суицидальности у пациентов с депрессией.

Материал и методы

Кросс-секционное исследование является частью мультицентрового проекта «Разработка системы полигенных шкал риска развития депрессии на основе полногеномного исследования с клинической валидацией», проводимого в рамках работы Российского национального консорциума по психиатрической генетике (РНКПГ, <http://gnprg.org>). Набор пациентов в исследование проводился в 2019—2021 гг. в центрах: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург), ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва), ФГБНУ НЦПЗ (Москва), ФГБНУ «ИБГ УФИЦ» РАН (Уфа), ФГБОУ ВО «РГМУ» (Ростов-на-Дону). Данное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева в 2019 г. Все

участники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: амбулаторные и стационарные пациенты старше 18 лет, соответствующие диагностическим критериям МКБ-10 «F32. Депрессивный эпизод» либо «F33. Рекуррентное депрессивное расстройство», находящиеся в стадии обострения или ремиссии.

Критерии невключения: наличие диагноза БАР, а также диагноза, соответствующего критериям МКБ-10 в рубриках F00—09 и F20—29, ВИЧ-положительный статус, судорожный синдром в анамнезе или тяжелые заболевания в фазе обострения, включая сердечно-сосудистые, неврологические, эндокринные, гематологические заболевания, заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, заболевания щитовидной железы в стадии декомпенсации, а также отказ пациента от дальнейшего участия.

В ходе клинического интервью были собраны стандартные социодемографические данные, данные о возрасте манифеста депрессивного расстройства и наличии в прошлом суицидальных попыток. Наличие СО расстройствами настроения оценивалось на основании наличия у пациента кровных родственников с диагнозами рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) или БАР вне зависимости от степени родства. Выраженность суицидальных идей и суицидального поведения в течение жизни оценивалась при помощи Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) [14]. C-SSRS является структурированным интервью, позволяющим оценить выраженность суицидальных идей и поведения как в настоящее время (за последний месяц), так и в наиболее суицидоопасный период в течение жизни. Так как в исследовании включались пациенты в стадии как обострения, так и ремиссии, в ходе данной работы использовались только подшкалы выраженности суицидальных идей и суицидального поведения в течение жизни.

Финальная выборка составила 200 пациентов с диагнозами «F32. Депрессивный эпизод» (ДЭ) (41%; $n=82$) и «F33. Рекуррентное депрессивное расстройство» (59%; $n=118$). Средний возраст участников исследования 36,21 (15,09) года. Женщины составили 64% ($n=118$) выборки. О совершенной в прошлом суицидальной попытке сообщили 20% ($n=40$) пациентов. О наличии СО расстройствами настроения — 28% ($n=56$). Наличие неблагоприятного детского опыта при бинарном способе оценки результатов ACE-IQ отмечалось у 85% ($n=170$) выборки, а при частотном способе оценки — у 50% ($n=170$).

Наличие НДО оценивалось при помощи русскоязычной версии Международного опросника неблагоприятного детского опыта (Adverse Childhood Experience — International Questionnaire) [11]. Данный самоопросник был разработан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и является одним из наиболее распространенных способов ретроспективной оценки пережитого в детстве травматичного опыта. Русская версия опросника была впервые адаптирована и валидирована Е.А. Катан и соавт. [15]. Оригинальная версия опросника оценивает следующие категории НДО: «Физическое насилие», «Эмоциональное насилие», «Сексуальное насилие», «Насилие по отношению к домочадцам (Домашнее насилие)», «Эмоциональное пренебрежение», «Физическое пренебрежение», «Буллинг», «Насилие в окружении», «Коллективное насилие», «Проживание с людьми, злоупотребляющими психоактивными веществами», «Проживание

с людьми, побывавшими в местах лишения свободы», «Проживание с людьми, имевшими психические расстройства», «Лишение (развод или смерть) родителей». Стоит отметить, что авторы русскоязычной версии в ходе валидации показали, что некоторые вопросы (один вопрос из рубрики «Физическое пренебрежение», один вопрос из рубрики «Насилие в окружении», один вопрос из рубрики «Сексуальное насилие», а также все вопросы из рубрики «Коллективное насилие») имели низкие коэффициенты факторной нагрузки, в связи с чем были исключены авторами из финальной русскоязычной версии ACE-IQ.

Согласно руководству ВОЗ, наличие того или иного вида НДО может оцениваться двумя способами [11]. Первый вариант, названный в руководстве «бинарным» (binary), предполагает менее жесткие критерии, т.е. НДО считается имевшим место, если участник сталкивался с ним хотя бы 1 раз в жизни. Второй вариант, названный в руководстве «частотным» (frequency), предполагает более жесткие критерии, т.е. учитывается только тот неблагоприятный опыт, с которым испытуемый сталкивался много раз. В ходе данной работы мы использовали оба варианта оценки наличия того или иного вида НДО и формирования соответствующих бинарных категориальных переменных. В связи с отсутствием ряда вопросов в валидированной русскоязычной версии шкалы не анализировался параметр «Коллективное насилие», а анализ параметров «Физическое пренебрежение», «Насилие в окружении» и «Сексуальное насилие» проводился без учета исключенных из русскоязычной версии вопросов.

При проверке по критерию Колмогорова—Смирнова распределение количественных переменных исследования не соответствовало нормальному распределению, в связи с чем в ходе анализа применялись непараметрические методы. Межгрупповые сравнения были проведены при помощи непараметрических критериев — критерия Манна—Уитни для количественных переменных и критерия χ^2 Пирсона для качественных и категориальных переменных. При проведении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. В качестве критического уровня значимости выбрано значение 0,05. В ходе работы также упоминаются результаты с уровнем значимости $p < 0,1$. Общая линейная модель (ОЛМ) применялась для оценки влияния факторов СО расстройствами настроения и наличия того или иного вида НДО на количественные зависимые переменные с учетом пола и возраста. Для дихотомических признаков применялась бинарная логистическая регрессия с факторами СО расстройствами настроения и НДО с учетом пола и возраста. Результаты представлены в формате среднее значение (стандартное отклонение).

Результаты

В ходе первого этапа анализа было обнаружено, что пациенты с СО расстройствами настроения значимо не от-

личаются от пациентов без таковой по возрасту, половому соотношению, возрасту начала заболевания и частотам диагнозов (ДЭ или РДР). Кроме того, процент пациентов, совершивших хотя бы одну суицидальную попытку, а также баллы по подшкалам суицидальных идей и суицидального поведения в анамнезе С-SSRS значимо не различались между группами (см. таблицу). Различий в частотах наличия остальных видов перенесенного НДО как при бинарном, так и частотном способе оценки результатов ACE-IQ между пациентами с СО расстройствами настроения и без таковой также обнаружено не было, за исключением фактора «Проживание с родственником, страдающим психическим расстройством», который закономерно встречался чаще у пациентов с СО расстройствами настроения (56,3% против 11,9%, $p < 0,001$, $\chi^2 = 37,828$).

Для оценки влияния СО расстройствами настроения и различных видов НДО на риск совершения суицидальной попытки была проведена логистическая регрессия с коррекцией на пол и возраст. Применение данного метода не продемонстрировало значимой ассоциации с риском совершения суицидальной попытки с СО расстройствами настроения и наличия НДО, определяемого по более мягким критериям бинарного способа, за исключением буллинга, который даже при этом способе оценки был значимо ассоциирован с увеличением риска совершения суицидальной попытки ($p = 0,003$, ОШ = 4,257, ДИ 95% [1,614—11,225]). При этом частый буллинг, выделенный на основании более жестких критериев частотного способа оценки, не являлся фактором, значимо ассоциированным с риском совершения суицидальной попытки.

Наличие некоторых других видов НДО, определяемых на основании более жестких критериев частотного способа оценки, было значимо ассоциировано с изменением риска совершения суицидальной попытки, причем направленность этого изменения различна в зависимости от наличия или отсутствия СО расстройствами настроения. Так, было показано, что перенесенное в детстве эмоциональное пренебрежение ассоциировано со значимым увеличением риска совершения суицидальной попытки ($p = 0,001$, ОШ = 4,428, ДИ 95% [1,797—10,911]), однако при наличии СО расстройствами настроения оно ассоциировано, наоборот, со снижением риска суицидальной попытки ($p = 0,03$, ОШ = 0,128, ДИ 95% [0,018—0,893]). Кроме того, наличие хотя бы одного вида НДО также является фактором, ассоциированным (на уровне тенденции) с увеличением риска совершения суицидальной попытки ($p = 0,077$, ОШ = 2,361, ДИ 95% [0,910—6,125]). Аналогичным образом комбинация этого фактора с СО расстройствами настроения приводит, наоборот, к значимому снижению риска ($p = 0,034$, ОШ = 0,142, ДИ 95% [0,023—0,865]). Значимого влияния факторов пола и возраста в данных моделях обнаружено не было.

При помощи метода ОЛМ была проведена оценка влияния СО расстройствами настроения и НДО на баллы

Сравнение групп по баллам С-SSRS и доле участников, совершивших суицидальную попытку
Comparison of groups C-SSRS scores by proportion of participants with suicide attempt

Показатель	Группа с СО (n=56)	Группа без СО (n=144)
Доля совершивших суицидальную попытку, % (n)	17,9 (10)	20,8 (30)
С-SSRS — Суицидальные мысли в анамнезе, баллы, Me [Q1—Q3]	0 [0—3]	1 [0—4]
С-SSRS — Суицидальное поведение в анамнезе, баллы, Me [Q1—Q3]	0 [0—0]	0 [0—0]

по подшкалам суицидальных идей и суицидального поведения в анамнезе С-SSRS. Для коррекции на пол и возраст данные факторы были также включены в модели. Было обнаружено, что значимое влияние НДО, определяемого по более мягкому бинарному способу оценки, отмечалось только для буллинга. Данный вид НДО влияет на выраженность как суицидальных идей ($p=0,029$), так и суицидального поведения ($p=0,026$). При этом частый буллинг, определяемый по более жесткому частотному способу оценки, не являлся фактором, значимо влияющим на данные параметры.

Оказалось, что на выраженность суицидальных идей в анамнезе влияет перенесенное эмоциональное пренебрежение при частотном способе оценки (скорр. R-квадрат = 0,114, $p=0,014$), а также (на уровне тенденции) его комбинация с СО расстройствами настроения ($p=0,092$). При этом при анализе оцененных маргинальных средних было обнаружено, что при наличии СО расстройствами настроения может уменьшаться влияние перенесенного эмоционального пренебрежения на интенсивность суицидальных идей. Так, оцененные маргинальные средние баллы по этой подшкале С-SSRS у пациентов, перенесших эмоциональное пренебрежение, с СО расстройствами настроения составляют $1,621 \pm 0,514$ (ДИ 95% [0,606–2,635]), а у пациентов без СО — $2,766 \pm 0,301$ (ДИ 95% [2,171–3,361]) (рис. 1, а).

Также СО расстройствами настроения влияет на выраженность суицидальных идей в анамнезе (скорр. R-квадрат = 0,064, $p=0,082$), а также ее комбинация с имевшим место домашним насилием по отношению к домочадцам при частотном способе оценки ($p=0,045$). Аналогичным образом при наличии СО расстройствами настроения может уменьшаться влияние перенесенного домашнего насилия на выраженность суицидальных идей. Оцененные маргинальные средние баллы по данной подшкале С-SSRS составляют у пациентов, перенесших домашнее насилие, с СО расстройствами настроения — $1,006 \pm 0,505$ (ДИ 95% [0,01–2,002]), у пациентов без СО — $2,353 \pm 0,307$ (ДИ 95% [1,747–2,958]) (рис. 1, б).

При помощи ОЛМ также было показано, что СО расстройствами настроения влияет на выраженность суицидального поведения (скорр. R-квадрат = 0,085, $p=0,053$) и ее комбинация с перенесенным эмоциональным пренебрежением при использовании частотного способа оценки ($p=0,018$). При этом наличие СО расстройствами настроения также может уменьшать влияние данного вида НДО на выраженность суицидального поведения. Оцененные маргинальные средние для пациентов с СО, перенесших эмоциональное пренебрежение, составили $0,421 \pm 0,383$ (ДИ 95% [–0,335–1,176]), а у пациентов без СО — $1,556 \pm 0,224$ (ДИ 95% [1,113–1,999]) (рис. 2, а).

Кроме того, на выраженность суицидального поведения повлияла СО расстройствами настроения (скорр. R-квадрат = 0,036, $p=0,043$) и ее комбинация с перенесенным эмоциональным насилием при использовании частотного способа оценки ($p=0,044$). Данный вид НДО также, вероятно, оказывает меньшее влияние на выраженность суицидального поведения при наличии СО расстройствами настроения. Оцененные маргинальные средние для пациентов с СО, перенесших эмоциональное насилие, составили $0,158 \pm 0,446$ (ДИ 95% [–0,724–1,039]), а у пациентов без СО — $1,346 \pm 0,267$ (ДИ 95% [0,820–1,873]) (рис. 2, б).

Обсуждение

В данной работе была проведена оценка выраженности суицидальных идей и суицидального поведения у пациентов с депрессией в зависимости от СО расстройствами настроения и наличия НДО, оцененного по шкале ACE-IQ. Ниже сформулированы следующие результаты: 1) наличие СО расстройствами настроения у пациентов с депрессией уменьшает ассоциацию НДО с риском совершения суицидальной попытки и выраженностью суицидальных идей и поведения; 2) такие виды НДО, как эмоциональное пренебрежение, эмоциональное и домашнее насилие, оказались факторами, влияние которых на суицидальные идеи и суицидальное поведение в большей степени зави-

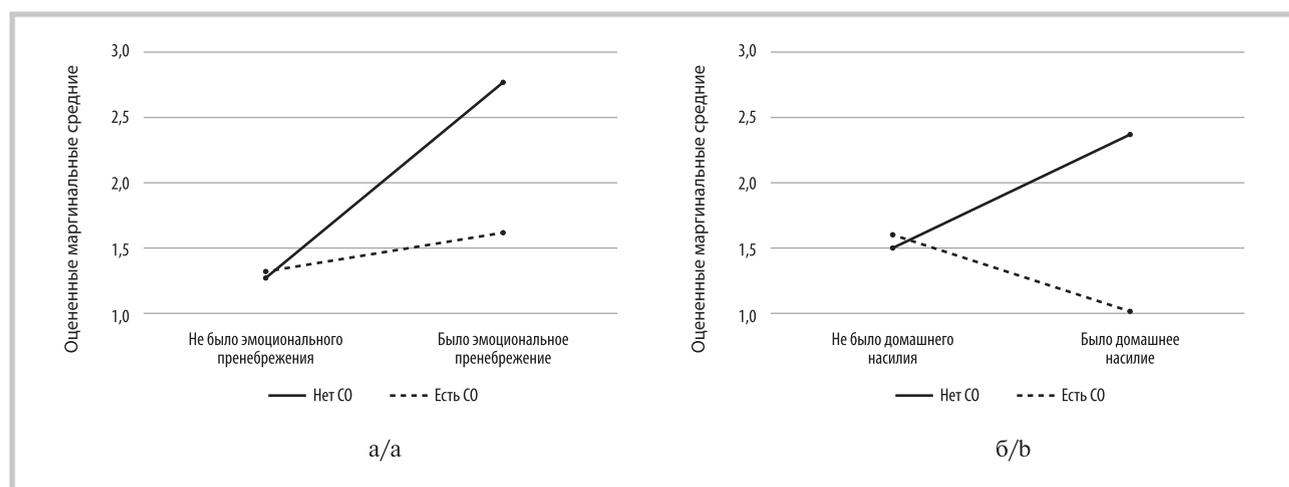


Рис. 1. Результаты ОЛМ для баллов по С-SSRS — Суицидальные идеи в анамнезе.

а — с факторами СО расстройствами настроения и эмоционального пренебрежения; б — с факторами СО расстройствами настроения и наличия домашнего насилия.

Fig. 1. GLM results for C-SSRS Lifetime Suicidal Ideation scores.

а — with factors of FH of mood disorders and emotional neglect; б — with factors of FH of mood disorders and domestic violence.

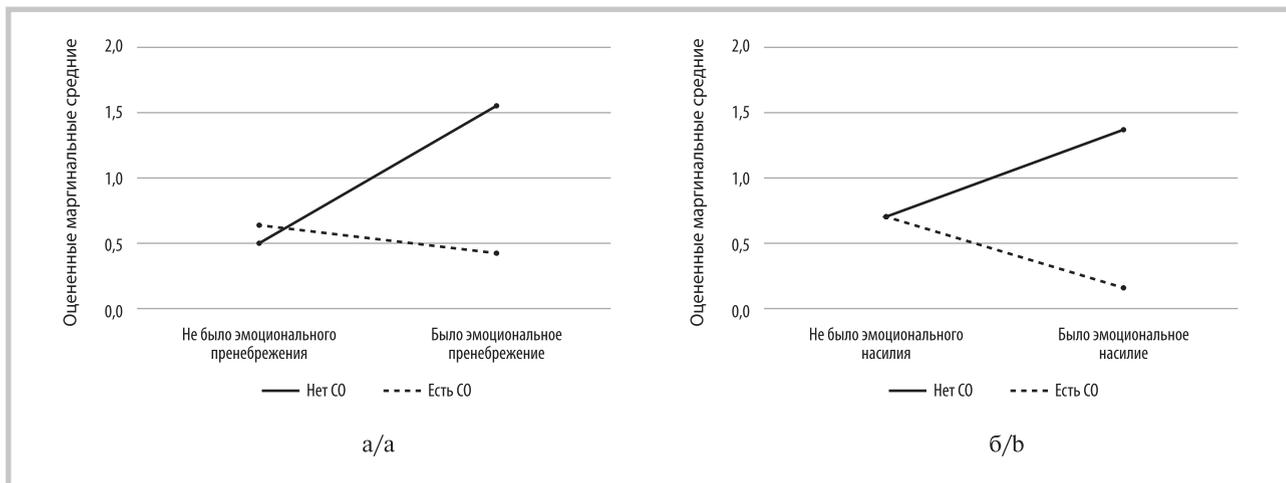


Рис. 2. Результаты ОЛМ для баллов по C-SSRS — Суицидальное поведение в анамнезе.

а — с факторами СО расстройствами настроения и эмоционального пренебрежения; б — с факторами СО расстройствами настроения и эмоционального насилия.

Fig. 2. GLM results for C-SSRS for C-SSRS Lifetime Suicidal Behavior scores.

a — with factors of FH of mood disorders and emotional neglect; b — with factors of FH of mood disorders and emotional abuse.

сит от наличия или отсутствия СО расстройствами настроения; 3) значимое влияние на суицидальность было обнаружено для таких видов НДО, как эмоциональное пренебрежение, эмоциональное и домашнее насилие, определяемое при помощи более жестких критериев частотного способа оценки, в то время как буллинг являлся значимым фактором только при бинарном способе оценки; 4) наличие СО расстройствами настроения не ассоциировано с изменением уровня риска совершения суицидальной попытки, развития суицидальных идей и поведения, а также с риском наличия НДО.

Влияние СО расстройствами настроения на связь НДО и суицидальности на сегодняшний день практически не исследовано. По нашим данным, эта работа является первым исследованием о влиянии СО расстройствами настроения на ассоциацию НДО и суицидальности в российской популяции пациентов с депрессией.

Имеются данные об увеличении риска развития суицидального поведения при наличии НДО и СО любыми психическими расстройствами, однако взаимодействие этих двух факторов не являлось значимым [12]. Также в некоторых исследованиях был продемонстрирован аддитивный эффект СО суицидом и НДО на риск совершения суицидальной попытки [16, 17].

Полученные результаты продемонстрировали достоверное влияние СО расстройствами настроения на ассоциацию детской травмы и суицидальности. Было обнаружено, что при наличии СО расстройствами настроения вклад НДО в увеличение суицидального риска существенно снижался. Можно предположить, что нейробиологические особенности, определяемые совокупностью генетических факторов, входящих в СО расстройствами настроения, могут влиять на механизмы, связывающие НДО и суицидальность. Так, было показано, что увеличение суицидального риска при наличии НДО происходит только при наличии определенных генетических полиморфизмов, в частности полиморфизмов генов серотониновой [18] и дофаминовой [19] систем, а также генов компонентов гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной оси [20].

Данные системы играют важную роль как в патогенезе депрессии [21], так и в механизмах, обуславливающих реакцию на перенесенный в детские годы стресс посредством функциональных [22] и эпигенетических изменений [23].

Примечательно, что в нашем исследовании именно влияние эмоционального пренебрежения на суицидальность (как на суицидальные идеи, так и на поведение и риск совершения суицидальной попытки) в большей степени зависело от СО расстройствами настроения. Имеются данные о том, что НДО, связанный с эмоциональными переживаниями (эмоциональное насилие и пренебрежение), именно у пациентов с депрессией в большей степени ассоциирован с суицидальностью [24, 25].

Можно предположить, что генетические факторы, входящие в СО расстройствами настроения, в большей степени влияют на процессы, связанные именно с обработкой травматичных эмоциональных переживаний на фоне эмоционального насилия, пренебрежения или насилия по отношению к домочадцам. Вместе с тем в литературе имеются также данные, свидетельствующие о том, что другие виды НДО, связанные с прямым физическим контактом (физическое и сексуальное насилие), могут в большей степени влиять на развитие суицидальности [26]. В нашем исследовании по оценке влияния СО расстройствами настроения на связь детской травмы при оценке по Опроснику детской травмы (Childhood Trauma Questionnaire, СТQ) и суицидальности именно физическое насилие оказалось фактором, в наибольшей степени «зависающим» от СО [27]. Вероятно, различные результаты могут быть обусловлены различиями в структуре и оценке вопросов в ACE-IQ и СТQ, однако при помощи обоих инструментов было показано, что в целом НДО и детская травма значимо меньше влияют на суицидальность у пациентов с СО расстройствами настроения.

Примечательно, что влияние таких видов НДО, как эмоциональное пренебрежение, эмоциональное и домашнее насилие, оказывалось значимым только при частотном способе оценки, т.е. если пациент сталкивался с ними многократно. Вместе с тем значимое влияние буллинга отме-

чалось только при бинарном способе его оценки, т.е. если пациент хотя бы единожды с ним сталкивался. Можно предположить, что буллинг, в отличие от других видов НДО, является более травматичным опытом в отношении риска суицидальности, и разделение на тех, кто не сталкивался с ним вообще, и тех, кто сталкивался с ним хотя бы 1 раз, является более оправданным методом категоризации, чем разделение на тех, кто подвергался буллингу много раз, и всех остальных.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, данные о СО расстройствами настроения были собраны от самих пациентов и без участия их родственников, что могло повлиять на объективность. Во-вторых, отсутствие некоторых вопросов в русскоязычной версии опросника ACE-IQ, опубликованной Е.А. Катан и соавт. [15], могло привести к увеличению количества ложноотрицательных результатов анализа категорий ACE-IQ, что могло несколько снизить специфичность метода. В-третьих, различия в аффективном состоянии и выраженности актуальной на момент исследования симптоматики у пациентов с депрессией могли повлиять на субъективное восприятие пережитого детского психотравмирующего опыта, что могло привести к снижению объективности сообщаемых данных.

Преимуществом данного исследования является набор пациентов в 4 разных регионах Российской Федерации, что

позволило преодолеть возможные географические и культурологические особенности и получить более объективную характеристику исследуемой популяции.

Заключение

Полученные нами результаты показали, что при наличии СО расстройствами настроения роль НДО, особенно связанного с травматичными эмоциональными переживаниями, в развитии суицидальности снижается. Вероятно, развитие суицидальности у пациентов с депрессией, имеющих СО расстройствами настроения, в большей степени связано с механизмами, не связанными с ответом на НДО. Более детальное изучение процессов, лежащих в основе взаимодействия СО расстройствами настроения, НДО и суицидальности, позволит лучше понять механизмы развития депрессии и суицида для разработки специфических профилактических программ, снижения риска суицида и повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с депрессией.

Исследование поддержано грантом РФФИ №20-15-00132.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dong M, Zeng L-N, Lu L, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med.* 2019;49(10):1691-704. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002301>
2. Orsolini L, Latini R, Pompili M, et al. Understanding the Complex of Suicide in Depression: from Research to Clinics. *Psychiatry Investig.* 2020;17(3):207-221. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0171>
3. Tidemalm D, Runeson B, Waern M, et al. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol Med.* 2011;41(12):2527-2534. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000833>
4. Erlangsen A, Appadurai V, Wang Y, et al. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2410-2421. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0218-y>
5. Mullins N, Bigdeli TB, Borglum AD, et al. GWAS of Suicide Attempt in Psychiatric Disorders and Association With Major Depression Polygenic Risk Scores. *Am J Psychiatry.* 2019;176(8):651-660. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18080957>
6. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552-1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
7. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2003;123C(1):48-58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20013>
8. Cross-Disorder Group PGC, Lee SH, Ripke S, Neale BM. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45(9):984-994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
9. Мазо Г.Э., Касыанов Е.Д., Николишин А.Е. и др. Семейная отягощенность аффективными расстройствами, гендерный фактор и клинические характеристики депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):75-83. Mazo GE, Kasyanov ED, Nikolishin AE, et al. Family history of affective disorders, the gender factor and clinical characteristics of depression. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(5):75-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105275>
10. Weissman MM, Berry OO, Warner V, et al. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(9):970. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1586>
11. WHO Violence Prevention Team. Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ). January 28 2020. Accessed January 28 2022. [https://www.who.int/publications/m/item/adverse-childhood-experiences-international-questionnaire-\(ace-iq\)](https://www.who.int/publications/m/item/adverse-childhood-experiences-international-questionnaire-(ace-iq))
12. Goldberg X, Serra-Blasco M, Vicent-Gil M, et al. Childhood maltreatment and risk for suicide attempts in major depression: a sex-specific approach. *Eur J Psychotraumatol.* 2019;10(1):1603557. <https://doi.org/10.1080/2008198.2019.1603557>
13. Meléndez Guevara AM, Lindstrom Johnson S, Elam K, et al. Culturally Responsive Trauma-Informed Services: A Multilevel Perspective from Practitioners Serving Latinx Children and Families. *Community Ment Health J.* 2021;57(2):325-339. <https://doi.org/10.1007/s10597-020-00651-2>
14. Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-1277. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704>
15. Катан Е.А., Карпец В.В., Котлярова С.В. и др. Валидизация русскоязычной версии международного опросника неблагоприятного детского опыта на выборке наркологических больных. *Вопросы наркологии.* 2019;1:66-85. Katan EA, Karpets VV, Kotlyarova SV, et al. A Validation Study of The Russian Version of The Adverse Childhood Experience International Questionnaire (ACE-IQ) in a Sample of Drug Users. *Voprosi Narkologii.* 2019;1:66-85. (In Russ.). https://doi.org/10.47877/0234-0623_2019_1_66
16. Carballo JJ, Harkavy-Friedman J, Burke AK, et al. Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: Additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord.* 2008;109(1-2):57-63. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.225>
17. Roy A. Combination of family history of suicidal behavior and childhood trauma may represent correlate of increased suicide risk. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):205-208. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.022>

18. Caspi A, Sugden K, Moffitt T, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*. 2003;301(5631):386-389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
19. Haefl GJ, Getchell M, Kuposov RA, et al. Association Between Polymorphisms in the Dopamine Transporter Gene and Depression. *Psychol Sci*. 2008;19(1):62-69. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02047.x>
20. Roy A, Hodgkinson CA, DeLuca V, et al. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*. 2012;46(1):72-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.009>
21. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017;27:101-111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
22. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, et al. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693-710. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008>
23. Labonte B, Turecki G. The Epigenetics of Suicide: Explaining the Biological Effects of Early Life Environmental Adversity. *Arch Suicide Res*. 2010;14(4):291-310. <https://doi.org/10.1080/13811118.2010.524025>
24. Sarchiapone M, Carli V, Cuomo C, et al. Childhood trauma and suicide attempts in patients with unipolar depression. *Depress Anxiety*. 2007;24(4):268-272. <https://doi.org/10.1002/da.20243>
25. Lipschitz DS, Winegar RK, Nicolau AL, et al. Perceived Abuse and Neglect as Risk Factors for Suicidal Behavior in Adolescent Inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187(1):32-39. <https://doi.org/10.1097/00005053-199901000-00006>
26. Sachs-Ericsson NJ, Stanley IH, Sheffler JL, et al. Non-violent and violent forms of childhood abuse in the prediction of suicide attempts: Direct or indirect effects through psychiatric disorders? *J Affect Disord*. 2017;215:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.030>
27. Кибитов А.А., Касьянов Е.Д., Николишин А.Е. и др. Влияние семейной отягощенности расстройствами настроения на ассоциацию детской травмы и суицидальности у пациентов с депрессией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31:5-14.
Kibitov AA, Kasyanov ED, Nikolishin AE, et al. The impact of family history of mood disorders on the association between childhood trauma and suicidality in patients with depression. *Social'naja i Klinicheskaja Psihiatrija*. 2021;31:5-14. (In Russ.).

Поступила 02.02.2022

Received 02.02.2022

Принята к печати 22.03.2022

Accepted 22.03.2022

Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM-5, методом цифрового фенотипирования на российской популяции

© Е.Д. КАСЬЯНОВ¹, Е.В. ВЕРБИЦКАЯ², А.С. РАКИТЬКО³, В.В. ИЛЬИНСКИЙ³, Г.В. РУКАВИШНИКОВ¹, Н.Г. НЕЗНАНОВ^{1,2}, А.О. КИБИТОВ^{1,4}, Г.Э. МАЗО¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³ООО «Генотек», Москва, Россия;

⁴Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить способность скринингового теста депрессии и тревоги, основанного на диагностических критериях DSM-5, выявлять случаи данных состояний, оцененных с помощью валидизированной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), в популяционной выборке посредством цифрового фенотипирования.

Материал и методы. Данное перекрестное валидационное исследование включало 5116 респондентов (средний возраст 36,9 (9,8) года), из которых 49,4% (2526) были женщины. Исследуемый скрининговый тест депрессии и тревоги был создан на основе диагностических критериев DSM-5 для большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства в электронном виде. В качестве стандартного теста использовалась валидизированная шкала HADS. Категории фенотипов депрессии (HADS-D) и тревоги (HADS-A) формировались с отсечением ≥ 8 и ≥ 11 баллов. Были рассчитаны основные показатели валидности исследуемого теста, включая точность (Ac), чувствительность (Sn) и специфичность (Sp) с их 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты. Частота текущей депрессии и тревоги по скрининговому тесту составила 7,8% ($n=400$) и 12,5% ($n=639$) соответственно, частота депрессии в течение жизни — 25,9% ($n=1327$). По подшкале депрессии HADS-D для отсечений ≥ 11 и ≥ 8 баллов частота депрессии составила 3,4% ($n=174$) и 15% ($n=766$) соответственно, для подшкалы тревоги HADS-A для отсечений ≥ 11 и ≥ 8 баллов частота тревоги составила 8,9% ($n=456$) и 31,8% ($n=1628$) соответственно. При отсечении ≥ 11 баллов для HADS-D и HADS-A показатели текущей депрессии составили Ac=92%, Sn=47% (ДИ 95% [39–54]), Sp=94% (ДИ 95% [93–94]), депрессии в течение жизни — Ac=75%, Sn=63% (ДИ 95% [56–70]), Sp=75% (ДИ 95% [74–77]) и текущей тревоги — Ac=88%, Sn=54% (ДИ 95% [50–59]) и Sp=92% (ДИ 95% [90–92]). При отсечении ≥ 8 баллов для HADS-D и HADS-A показатели текущей депрессии составили Ac=86%, Sn=30% (ДИ 95% [27–33]), Sp=96% (ДИ 95% [95–97]), депрессии в течение жизни — Ac=74%, Sn=51% (ДИ 95% [48–55]), Sp=79% (ДИ 95% [77–80]) и текущей тревоги — Ac=75%, Sn=31% (ДИ 95% [29–33]), Sp=96% (ДИ 95% [95–97]).

Заключение. Высокая точность и специфичность исследуемого теста позволяют использовать его в скрининговых целях для выявления (но не исключения) случаев депрессии и тревоги в популяции. Однако нужны дальнейшие исследования для валидации исследуемого теста с использованием диагностического интервью с врачом.

Ключевые слова: цифровое фенотипирование, депрессия, тревога, скрининг, HADS, DSM.

Информация об авторах:

Касьянов Е.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Вербицкая Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

Ракитько А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0567-7734>

Ильинский В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4377-2759>

Автор, ответственный за переписку: Касьянов Е.Д. — e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Рукавишников Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Незнанов Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Кибитов А.О. — <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Мазо Г.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать:

Касьянов Е.Д., Вербицкая Е.В., Ракитько А.С., Ильинский В.В., Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э.

Валидация скринингового теста, основанного на критериях DSM-5, методом цифрового фенотипирования на российской

популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6 вып. 2):64–70. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>

Validation of a DSM-5-based screening test using digital phenotyping in the Russian population

© E.D. KASYANOV¹, E.V. VERBITSKAYA², A.S. RAKITKO³, V.V. ILYINSKY³, G.V. RUKAVISHNIKOV¹, N.G. NEZNANOV^{1,2}, A.O. KIBITOV^{1,4}, G.E. MAZO¹

¹Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First St. Petersburg Medical University, St. Petersburg, Russia;

³Genotek LLC, Moscow, Russia;

⁴Serbsky National Medical Research Centre on Psychiatry and Addictions; senior researcher, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the validity of a depression and anxiety screening test based on DSM-5 diagnostic criteria to identify cases of these conditions simultaneously assessed with the validated Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a population sample by digital phenotyping.

Material and methods. This cross-validation study included 5,116 respondents (mean age 36.9 (9.8)), of which 49.4% (2526) were women. The depression and anxiety screening test was done in electronic form and based on the DSM-5 diagnostic criteria for major depressive disorder and generalized anxiety disorder. The validated HADS scale was used as a standard test. The categories of depression (HADS-D) and anxiety (HADS-A) phenotypes were formed with a cutoff of ≥ 8 points and ≥ 11 points. The main parameters of the validity of the screening test were calculated, including accuracy (Ac), sensitivity (Sn) and specificity (Sp) with their 95% confidence intervals [CI].

Results. The prevalence of current depression and anxiety according to the screening test was 7.8% (400) and 12.5% (639), respectively. The prevalence of lifetime depression was 25.9% (1327). For the HADS-D depression subscale with cut-offs of ≥ 11 and ≥ 8 points, the prevalence of depression was 3.4% (174) and 15% (766), respectively. For the HADS-A anxiety subscale with cut-offs of ≥ 11 and ≥ 8 points, the prevalence of anxiety was 8.9% (456) and 31.8% (1628), respectively. For HADS-D and HADS-A with a cutoff of ≥ 11 points, the parameters of current depression were Ac=92%, Sn=47% (CI 95% [39—54]), Sp=94% (CI 95% [93—94]), lifetime depression — Ac=75%, Sn=63% (CI 95% [56—70]), Sp=75% (CI 95% [74—77]) and current anxiety — Ac=88%, Sn=54% (CI 95% [50—59]) and Sp=92% (CI 95% [90—92]). For HADS-D and HADS-A with a cutoff of ≥ 8 points, the parameters of current depression were Ac=86%, Sn=30% (CI 95% [27—33]), Sp=96% (CI 95% [95—97]), lifetime depression — Ac=74%, Sn=51% (CI 95% [48—55]), Sp=75% (CI 95% [77—80]) and current anxiety — Ac=75%, Sn=31% (CI 95% [29—33]), Sp=96% (95% CI [95—97]).

Conclusion. The high Ac and Sp of this test allows it to be used for screening purposes to identify (but not exclude) cases of depression and anxiety in the population. However, further studies are needed to validate the screening test using a diagnostic interview with a physician.

Keywords: digital phenotyping, depression, anxiety, screening, HADS, DSM.

Information about the authors:

Kasyanov E.D. — <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Verbitskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

Rakitko A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0567-7734>

Ilyinsky V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4377-2759>

Corresponding author: Kasyanov E.D. — e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Rukavishnikov G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Neznanov N.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Kibitov A.O. — <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Mazo G.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article:

Kasyanov ED, Verbitskaya EV, Rakitko AS, Ilyinsky VV, Rukavishnikov GV, Neznanov NG, Kibitov AO, Mazo GE. Validation of a DSM-5-based screening test using digital phenotyping in the Russian population. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):64–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206264>

Рост значимости международных консорциумов, национальных регистров и биобанков, а также частных компаний в области здравоохранения позволил анализировать большие данные с целью поиска релевантных биологических маркеров психопатологии [1, 2]. Это связано с тем, что для получения достоверных результатов (в геномике, протеомике и других «омиксных» науках) требуются значительные размеры выборок, достигающие десятков тысяч участников [3]. В связи с временными и материальными затратами такой подход, когда для включения в исследование используется интервью врача и пациента, трудновыполним для включения большого количества участников. Однако с развитием цифровых технологий в медицине методы сбора данных о психических расстройствах значительно обогатились [4]. Цифровое фенотипирование открыло новые возможности для последовательного сбора данных о состоянии здоровья, образе жизни и клинических характеристиках пациентов с психическими расстройствами [5].

В первую очередь цифровые технологии получили особенно широкое применение в работе с пациентами с расстройствами настроения и тревожными расстройствами [6, 7]. Это связано с тем, что данные патологии имеют высокое бремя и широко распространены среди молодого населения, которое активно пользуется IT-технологиями и ищет помощь в интернете [4]. Все это привело к тому, что цифровое фенотипирование депрессии и тревоги стало

также активно применяться и в научных целях. Ключевой особенностью цифрового фенотипирования является сбор информации о пациентах с депрессией и тревогой без непосредственного присутствия врача [8]. Критически важным моментом является использование релевантных инструментов для определения фенотипа данных расстройств с целью скрининга. Тем не менее за счет больших размеров выборок даже фенотип, сформированный на основе одного вопроса (об истории симптомов, диагнозов и лечении депрессии или тревоги), может иметь успех в биологических исследованиях [2]. Однако этот подход имеет множество ограничений из-за того, что способствует обнаружению маркеров, специфически не связанных с самой депрессией [3].

Выходом из этой ситуации может быть использование валидизированных самоопросников, нацеленных на скрининг депрессии и тревоги. Однако проблема их использования для цифрового фенотипирования депрессии и тревоги касается в первую очередь ограничений самих психометрических инструментов [8, 9]. Данные ограничения могут включать изучение только текущего состояния респондента (но не историю психопатологии в течение жизни), направленность преимущественно только на одно патологическое состояние, игнорирование культуральных особенностей, субъективный выбор исследуемых симптомов создателями опросников и др. [10, 11]. Общим ограничением всех

психометрических инструментов является также их валидация через «золотой стандарт» диагностики психических расстройств, основанный на критериях главных психиатрических классификаций (Международная классификация болезней (МКБ-10/11) и Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)). Данные диагностические классификации полагаются в большей степени на консенсус экспертов для определения категориальных синдромов, основанных на кластерах симптомов и признаков, и в некоторой степени на течении заболевания, но не включают инструментальных или лабораторных показателей для верификации диагноза [12].

Однако использование опросников, базирующихся непосредственно на диагностических критериях DSM-5 и МКБ-10/11, для цифрового фенотипирования на данный момент является самым перспективным. Во-первых, это связано с тем, что использование диагностических критериев позволяет выделять фенотипы депрессии с наибольшим биологическим вкладом [2]. Во-вторых, для многих типов исследований (генетических, нейровизуализационных и др.) требуется «lifetime» фенотип психических расстройств, что нельзя получить из данных большинства известных скрининговых опросников, заполняемых пациентами. В-третьих, на основе диагностических критериев можно выделить подтипы депрессии, в том числе атипичную депрессию.

В данном исследовании мы провели валидацию скринингового теста депрессии и тревоги, разработанного на основе диагностических критериев DSM-5. Валидация происходила с участием клиентов российской генетической компании с использованием шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) в качестве референса. Изначальной целью создания данного скринингового теста было формирование фенотипов депрессии и тревоги в течение жизни для проведения в будущем исследования по полногеномному поиску ассоциаций. Подобный подход уже использовался ранее, в том числе в частных генетических компаниях [13]. В связи с отсутствием возможности проведения структурированного диагностического интервью клиентам генетической компании было проведено цифровое фенотипирование депрессии и тревоги с использованием разработанного нами скринингового теста и валидированной шкалы HADS. Данные, накопленные за годы использования HADS, показали, что эта шкала является достаточно надежным инструментом для скрининга тревоги и депрессии у пациентов общей практики [14]. Мы предположили, что скрининговый тест депрессии и тревоги, основанный на диагностических критериях DSM-5, может использоваться для формирования фенотипов данных расстройств.

Цель исследования — оценить способность скринингового онлайн-теста депрессии и тревоги, основанного на диагностических критериях DSM-5, выявлять случаи данных расстройств, оцененных с помощью валидированной шкалы HADS.

Материал и методы

Описание выборки и дизайн исследования

Данное перекрестное валидационное исследование было проведено в рамках проекта Российского Национального консорциума по психиатрической генетике [15]. В исследо-

вание были включены клиенты частной компании «Генотек» старше 18 лет, которые согласились участвовать и предоставили письменное информированное согласие. Данные были собраны в течение 2019—2020 гг. Анализ данных был проведен в 2021 г.

В общей сложности 6178 человек согласились принять участие в исследовании. 1062 — были исключены из-за возрастных критериев и незаполненных анкет. Окончательный размер выборки составил 5116 человек, или 82,8% от первоначальной выборки. Личная информация респондентов была полностью скрыта во время исследования. Анкета на русском языке была размещена на интернет-портале компании «Генотек» и состояла из трех блоков: вопросы о возрасте и половой принадлежности; онлайн-версия HADS; скрининговый тест на депрессию и тревогу, основанный на критериях DSM-5 [16].

Исследование было одобрено этическим комитетом «Генотек», все процедуры были выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией WMA. Все участники подписали согласие на обработку персональных данных перед регистрацией.

Фенотипирование

Наличие депрессивных и тревожных симптомов у респондентов было изучено на основе самоотчетов в ходе онлайн-опроса на интернет-портале «Генотек». Для этого использовались следующие варианты фенотипирования депрессии и тревоги.

Категориальные фенотипы, основанные на шкале HADS (текущий фенотип). Анкета состояла из 7 вопросов, на каждый из которых предлагалось 4 варианта ответа, оцененных от 0 до 3 баллов в зависимости от тяжести симптомов. Количественная оценка проводилась в соответствии с суммарными баллами по субшкалам депрессии (HADS-D) и тревоги (HADS-A). Категории фенотипов депрессии и тревоги были сформированы с отсечением ≥ 8 баллов и ≥ 11 баллов от общего количества баллов [17].

Категориальные фенотипы скринингового теста на депрессию и тревогу, основанного на диагностических критериях DSM-5 для большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства представлены в табл. 1.

Скрининговый тест имел систему «древа», поэтому при отсутствии положительных ответов на вопросы, которые основывались на основных диагностических критериях DSM-5 для большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства, пациенты не переходили к вопросам с дополнительными диагностическими критериями. К группе респондентов с депрессией в течение жизни относились те субъекты, которые положительно отвечали на вопросы №1 и 2 первого блока (подпункты 1.1 и 2.1 отдельно не считаются), а также отмечали как минимум 3 подпункта в вопросе №3. Фенотип текущей депрессии отмечался в тех случаях, когда респонденты отмечали подпункты 1.1 и 2.1. В группе респондентов с текущей тревогой попадали те субъекты, которые положительно отвечали на вопросы №1, 2, 3 второго блока, а также отмечали как минимум 3 подпункта в вопросе №4.

Статистический анализ. Описательная статистика представлена в процентах для дискретных переменных и в виде средних значений (стандартное отклонение (SD)) для непрерывных переменных. Для расчета данных диагно-

стической точности были созданы таблицы 2×2, в которых результаты скрининговых тестов на депрессию и тревогу сопоставлялись с категориальными фенотипами HADS (≥11 и ≥8). Чувствительность (Sn), специфичность (Sp), положительная прогностическая значимость (PPV), отрицательная прогностическая значимость (NPV), положительный коэффициент правдоподобия (LR+), отрицательный коэффициент правдоподобия (LR-), диагностическое отношение шансов (DOR), а также точность (Ac) (с их 95% доверительными интервалами (ДИ)) были рассчитаны с помощью веб-сайта vassarstats.net и RStudio v1.4.1717. Определение и объяснение каждого из этих терминов можно найти в литературе [18, 19].

Результаты

В исследовании приняли участие 5116 респондентов, из которых 49,4% (2526) составляли женщины. Средний возраст во всей выборке составил 36,9 (9,8) года. Частоты каждого фенотипа депрессии и тревоги, а также описательная статистика по полу и возрасту представлены в **табл. 2**.

В **табл. 3** представлена описательная статистика из таблиц 2×2, а в **табл. 4** перечислены значения валидности скринингового теста на депрессию и тревогу.

В целом скрининговый тест депрессии и тревоги для текущих фенотипов, основанных на критериях DSM, оказался высокоспецифичным (>90%) при сравнении с различными фенотипами HADS (≥11 и ≥8) по подшкалам депрессии и тревоги. В то же время для всех изученных фенотипов наблюдались низкие уровни чувствительности (<60%). Точность скринингового теста на депрессию и тревогу также была высокой и составляла около 90% при использовании HADS ≥11 и около 80% при использовании HADS ≥8. Такая точность теста в первую очередь может быть объяснена высокими отрицательными прогностическими значениями. Фенотип депрессии в течение жизни показал более низкие уровни специфичности и точности, но более высокие уровни чувствительности.

Обсуждение

Данное исследование с использованием методов цифрового фенотипирования продемонстрировало в ходе валидации высокую точность основанного на критериях DSM-5 скринингового теста депрессии и тревоги — от 80 до 90% в зависимости от фенотипа HADS. В связи с чем данный скрининговый тест за счет высокой специфичности может быть более полезен для *выявления* случаев текущей депрессии и тревоги, чем для их *исключения*. Это связано с тем, что наиболее специфичные тесты редко не распознают здоровых лиц [20]. Данный факт также подтверждается исключительно высоким NPV скринингового теста — высокой пропорцией отрицательных результатов теста, являющихся истинно отрицательными. С другой стороны, низкий уровень чувствительности и PPV скринингового теста депрессии и тревоги объясняется более низким уровнем истинно положительных результатов.

Следует отметить, что PPV и NPV сильно зависят от распространенности изучаемого расстройства в популяции. Распространенность депрессии и тревоги в нашем исследовании, проведенном на клиентах частной генетической компании, может не отражать распространенность данных расстройств среди населения в целом, что делает эти показатели достоверности менее полезными. Однако предварительные результаты данного исследования в целом показали сходные показатели депрессивных симптомов по HADS-D [21]. Кроме того, в совокупности с LR+ и LR- полученные результаты могут использоваться для оценки вероятности депрессии или тревоги у отдельного респондента после расчета предтестовой вероятности заболевания.

В данном исследовании имеется ряд ограничений. Во-первых, отсутствие возможности проведения структурированного психиатрического интервью на основе диагностического интервью DSM-5 или МКБ-10/11 для верификации наличия депрессивного эпизода/рекуррентного депрессивного расстройства или генерализованного тревожного рас-

Таблица 1. Структура скринингового теста депрессии и тревоги на основе диагностических критериев DSM-5 для цифрового фенотипирования

Table 1. Structure of the depression and anxiety screening test based on DSM-5 diagnostic criteria for digital phenotyping

<i>Фенотипы депрессии (текущей и в течение жизни)</i>
1 — Была ли у Вас депрессия, подавленность или Вы грустили несколько недель подряд? (нет/да) ЕСЛИ ДА, ТО 1.1 — Находитесь ли Вы в таком состоянии сейчас? (нет/да)
2 — Был ли у Вас период (2 недели и более), в течение которого Вы получали гораздо меньше удовольствия от того, что приносило удовольствие раньше? (нет/да) ЕСЛИ ДА, ТО 2.1 — Находитесь ли Вы в таком состоянии сейчас? (нет/да) ЕСЛИ 1 и 2 «ДА», ТО:
3 — Во время депрессии или подавленности какие симптомы Вы испытывали? (Ничего из перечисленного/Аппетит был лучше, чем обычно/Аппетит был хуже, чем обычно/Проблемы со сном/Спал(а) дольше обычного/Движения и речь были медленнее, чем обычно/Усталость или лишенность энергии/Ощущение собственной никчемности или вины)
<i>Фенотип текущей тревоги</i>
1 — За последние 6 месяцев бывали ли у Вас моменты, когда Вы ощущали излишнюю тревогу или переживание по пустяковым, рутинным поводам? (нет/да)
2 — Тревогу и переживания Вы испытывали практически каждый день? (нет/да)
3 — Сложно ли Вам контролировать такие переживания? ЕСЛИ 1, 2 и 3 ДА, ТО:
Какие ощущения Вы еще испытывали, помимо тревожности и беспокойства? (ничего из перечисленного/напряженность в мышцах/усталость, слабость или быстро теряю силы/тяжело концентрироваться/раздражительность/трудности со сном)

Таблица 2. Характеристики фенотипов депрессии и тревоги

Table 2. Characteristics of depression and anxiety phenotypes

Фенотип	Частота, % (n)	Пол (женский), %* (n)	Возраст (годы), M (SD)
Текущая депрессия	7,8 (400)	63,3 (253)	34,8 (9,3)
Текущая тревога	12,5 (639)	61,9 (396)	34 (8,5)
Депрессия в течение жизни	25,9 (1327)	60,4 (802)	34,3 (8,4)
HADS-D (≥ 11)	3,4 (174)	56,9 (99)	35,4 (10,4)
HADS-D (≥ 8)	15 (766)	52,7 (404)	36,1 (9,88)
HADS-A (≥ 11)	8,9 (456)	63,4 (289)	35 (9,36)
HADS-A (≥ 8)	31,8 (1628)	59,1 (962)	35,6 (9,38)
Общий размер выборки	100 (5116)	49,4 (2526)	36,9 (9,8)

Примечание. * — процент был рассчитан, исходя из частоты фенотипа.
Note. * — the percentage was calculated based on the frequency of the phenotype.

Таблица 3. Таблицы 2x2 скринингового теста на депрессию и тревогу по сравнению HADS с отсечением ≥ 11 и ≥ 8 баллов

Table 3. Tables 2x2 of the screening test for depression and anxiety compared to HADS with a cutoff of ≥ 11 and ≥ 8 points

Характеристика депрессии и тревоги	Стандартный тест		Всего, % (n)
	HADS-D ≥ 11 , % (n)	HADS-D < 11 , % (n)	
Скрининговый тест			
Текущая депрессия			
есть	47 (81)	6 (319)	7,8 (400)
нет	53 (93)	94 (4623)	92,2 (4716)
всего	100 (174)	100 (4942)	100 (5116)
Депрессия в течение жизни			
есть	63,2 (110)	24,6 (1217)	25,9 (1327)
нет	36,8 (64)	75,4 (3725)	74,1 (3789)
всего	100 (174)	100 (4942)	100 (5116)
Скрининговый тест	HADS-D ≥ 8, % (n)	HADS-D < 8, % (n)	
Текущая депрессия			
есть	29,8 (228)	4 (172)	7,8 (400)
нет	70,2 (538)	96 (4178)	92,2 (4716)
всего	100 (766)	100 (4350)	100 (5116)
Депрессия в течение жизни			
есть	51,3 (393)	21,5 (934)	25,9 (1327)
нет	48,7 (373)	78,5 (3416)	74,1 (3789)
всего	100 (766)	100 (4350)	100 (5116)
Скрининговый тест	HADS-A ≥ 11, % (n)	HADS-A < 11, % (n)	
Текущая тревога			
есть	54,4 (248)	8,4 (391)	12,5 (639)
нет	45,6 (208)	91,6 (4269)	87,5 (4477)
всего	100 (456)	100 (4660)	100 (5116)
Скрининговый тест	HADS-A ≥ 8, % (n)	HADS-A < 8, % (n)	
Текущая тревога			
есть	30,9 (503)	3,9 (136)	12,5 (639)
нет	69,1 (1125)	96,1 (3352)	87,5 (4477)
всего	100 (1628)	100 (3488)	100 (5116)

стройства. В первую очередь это связано с тем, что использование скрининговых самоопросников может приводить к гипердиагностике данных состояний [22] и, следовательно, повышать риск искажения результатов анализа чувствительности, специфичности, а также других параметров валидности исследуемого теста.

Вторым важным ограничением является то, что с помощью HADS мы не можем корректно оценить фенотип депрессии в течение жизни. Это связано с тем, что HADS оценивает только текущее состояние респондентов. Тем

не менее точность теста для фенотипа депрессии в течение жизни составила 74 и 75% для HADS-D ≥ 8 и HADS-D ≥ 11 соответственно. Данный результат также можно объяснить включением пациентов с фенотипом текущей депрессии в данную подгруппу.

Тем не менее, на наш взгляд, совместное использование валидизированной шкалы HADS и скринингового теста, основанного на критериях DSM-5, для формирования фенотипов депрессии и тревоги с использованием цифрового фенотипирования является оптимальным решением для

Таблица 4. Валидность скринингового теста на депрессию и тревогу (с 95% ДИ)

Table 4. Validity of the screening test for depression and anxiety (with 95% CI)

Стандартный тест	Скрининговый тест	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Ac	DOR
HADS-D ≥11	Текущая депрессия	47% (39–54)	94% (93–94)	20% (17–25)	98% (97–98)	7,2 (5,9–8,7)	0,6 (0,5–0,7)	92%	12,6
	Депрессия в течение жизни	63% (56–70)	75% (74–77)	8% (6–9)	98% (98–99)	2,6 (2,3–2,9)	0,5 (0,4–0,6)	75%	5,3
HADS-D ≥8	Текущая депрессия	30% (27–33)	96% (95–97)	57% (52–62)	89% (88–89)	7,5 (6,3–9)	0,7 (0,7–0,8)	86%	10,3
	Депрессия в течение жизни	51% (48–55)	79% (77–80)	30% (27–32)	90% (89–91)	2,4 (2,2–2,6)	0,6 (0,6–0,7)	74%	3,9
HADS-A ≥11	Текущая тревога	54% (50–59)	92% (90–92)	39% (35–43)	95% (94–96)	6,5 (5,7–7,4)	0,5 (0,5–0,6)	88%	13
HADS-A ≥8	Текущая тревога	31% (29–33)	96% (95–97)	79% (75–82)	75% (74–76)	7,9 (6,6–9,5)	0,7 (0,7–0,7)	75%	11

Примечание. *ДИ — доверительный интервал; Sn — чувствительность; Sp — специфичность; PPV — положительная прогностическая значимость; NPV — отрицательная прогностическая значимость; LR+/- — положительные и отрицательные коэффициенты правдоподобия; Ac — точность; DOR — диагностическое отношение шансов.

Note. *CI — Confidence Interval; Sn — Sensitivity; Sp — Specificity; PPV — positive predictive value; NPV — negative predictive value; LR+/- — positive and negative likelihood ratios; Ac — Accuracy; DOR — diagnostic odds ratio.

генетических и других биологических исследований. В первую очередь это связано с тем, что мы используем фенотипы, основанные на диагностических критериях, и, таким образом, можем надеяться на более релевантные результаты [2].

Таким образом, данная работа показала целесообразность разработки скрининговых инструментов, основанных на диагностических критериях основных психиатрических классификаций. Необходимы дальнейшие исследования как для разработки многоосевых опросников, оценивающих наличие психических расстройств в течение жизни, так и для их дальнейшей валидации с применением «золотых стандартов» диагностики. Стоит отметить, что мы уже проводим клиническую валидацию усовершенствованного скринингового теста, который оценивает как текущие, так и фенотипы в течение жизни депрессии и тревоги по диагностическим критериям DSM-5.

Заключение

Скрининговый тест депрессии и тревоги, основанный на диагностических критериях DSM-5 и методах цифрового фенотипирования, продемонстрировал довольно высокие точность и специфичность, что позволяет использовать исследуемый тест в скрининговых целях для выявления случаев депрессии и тревоги в популяции. Однако нужны дальнейшие исследования для валидации исследуемого теста с использованием диагностического интервью с врачом в качестве «золотого стандарта» диагностики.

Исследование поддержано грантом РФФ №20-15-00132.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weissman MM. Big Data Begin in Psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):967–973. PMID: 32401285. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0954>
- Howard DM, Adams MJ, Shirali M, Clarke TK, Marioni RE, et al. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nat Commun*. 2018;9:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03819-3>
- Cai N, Revez JA, Adams MJ, et al. MDD Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Kendler K.S., Flint J. Minimal phenotyping yields genome-wide association signals of low specificity for major depression. *Nat Genet*. 2020;52:4:437–447. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0594-5>
- Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17(3):276–277. PMID: 30192103; PMCID: PMC6127813. <https://doi.org/10.1002/wps.20550>
- Lydon-Staley DM, Barnett I, Satterthwaite TD, et al. Digital phenotyping for psychiatry: Accommodating data and theory with network science methodologies. *Curr Opin Biomed Eng*. 2019;9:8–13. Epub 2018 Dec 14. PMID: 31650093; PMCID: PMC6812649. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.12.003>
- Sequeira L, Battaglia M, Perrotta S, et al. Digital Phenotyping With Mobile and Wearable Devices: Advanced Symptom Measurement in Child and Adolescent Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(9):841–845. *Erratum in: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(12):1408. PMID: 31445619. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.04.011>
- Melcher J, Hays R, Torous J. Digital phenotyping for mental health of college students: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2020;23(4):161–166. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32998937. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2020-300180>
- Stanghellini G, Leoni F. Digital Phenotyping: Ethical Issues, Opportunities, and Threats. *Front Psychiatry*. 2020;11:473. PMID: 32536882; PMCID: PMC7267063. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00473>
- Hieronymus F, Østergaard S. Rating, berating or overrating antidepressant efficacy? The case of the Hamilton depression rating scale. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;52:12–14.
- Kidron CA, Kirmayer LJ. Global Mental Health and Idioms of Distress: The Paradox of Culture-Sensitive Pathologization of Distress in Cambodia. *Cult Med Psychiatry*. 2019;43(2):211–235. PMID: 30515681. <https://doi.org/10.1007/s11013-018-9612-9>

11. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry*. 2013;35(4):416-41. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24402217. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
12. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ, et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2019;24:409-420. <https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4>
13. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet*. 2016;48(9):1031-1036. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27479909; PMCID: PMC5706769. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>
14. Brennan C, Worrall-Davies A, McMillan D, et al. The hospital anxiety and depression scale: A diagnostic meta-analysis of case-finding ability. *J Psychosom Res*. 2010;69(4):371-378.
15. Kibitov AO, Mazo GE, Rakitko AS, et al. GWAS-based polygenic risk scores for depression with clinical validation: methods and study design in the Russian population. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(11):131-140. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011131>
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5. American Psychiatric Publishing. 2013.
17. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
18. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med*. 1994;120:667-676.
19. Leeflang MM. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(2):105-113. PMID: 24274632. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12474>
20. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-based medicine: Hot to practise and teach EBM, 2nd Edition. New York, Churchill Livingstone; 2000.
21. Kibitov AA, Rakitko AS, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Kozlova KA, et al. Screening of Depressive Symptoms in a Russian General Population Sample: A Web-based Cross-sectional Study. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2021;17:205-211. <https://doi.org/10.2174/1745017902117010205>
22. Thombs BD, Kwakkenbos L, Levis AW, et al. Addressing overestimation of the prevalence of depression based on self-report screening questionnaires. *CMAJ*. 2018;190(2):44-49. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170691>

Поступила 08.02.2022
 Received 08.02.2022
 Принята к печати 01.03.2022
 Accepted 01.03.2022

Клинико-иммунологические корреляты при эндогенных психозах, развившихся после перенесенного COVID-19

© С.А. ЗОЗУЛЯ, С.В. СИЗОВ, И.В. ОЛЕЙЧИК, Т.П. КЛЮШНИК

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Клинико-иммунологическое исследование потенциального влияния коронавирусной инфекции на течение эндогенных психозов.

Материал и методы. Обследованы 33 пациентки в возрасте от 16 до 48 лет с депрессивно-бредовыми состояниями (F20.01, F21, F31), развившимися после перенесенной коронавирусной инфекции, из них 1-я группа — 15 человек, у которых депрессивно-бредовое состояние развилось через 1—2 мес после перенесенного COVID-19; 2-я группа — 18 человек с подобными психозами, развившимися в более поздние (от 2 до 6 мес) сроки. Выраженность психопатологических симптомов оценивали по шкалам PANSS и HDRS-21. В крови пациентов определяли активность воспалительных маркеров — лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ). Оценивали также абсолютное содержание нейтрофилов и лимфоцитов и их соотношение (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс). В качестве контроля использовали нормативные значения показателей здоровых доноров, соответствующих пациентам по возрасту и полу.

Результаты. Показано, что эндогенный психоз, развившийся в более поздние сроки после перенесенной коронавирусной инфекции (2-я группа) сопряжен с «типичной» воспалительной реакцией с повышением активности острофазных белков ($\alpha 1$ -ПИ — $43,0 (35,6—49,7)$ ИЕ/мл, $p=0,001$) и дегрануляционной активности нейтрофилов (ЛЭ — $254,8 (238,0—271,0)$ нмоль/мин-мл, $p<0,001$), что ассоциировано с развитием у пациентов депрессивно-бредовых состояний с доминированием проявлений позитивной аффективности (тревоги, тоски) и развернутым характером бредовых расстройств, которые преимущественно были неконгруэнтны аффекту. Напротив, развитие эндогенного психоза на протяжении первых 2 мес после COVID-19 (1-я группа) характеризуется спектром воспалительных биомаркеров со снижением количества нейтрофилов ($2,6 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$, $p<0,05$) и низкой активностью ЛЭ ($196 (172—209,4)$ нмоль/мин-мл, $p<0,001$). Этот иммунологический профиль ассоциирован с преобладанием в структуре депрессивно-бредовых состояний проявлений негативной аффективности (апатия, астения, адинамия) и относительно неразвернутым характером бредовых расстройств, которые преимущественно были конгруэнтны аффекту.

Заключение. Выявленные клинико-биологические корреляты предположительно свидетельствуют о модулирующем влиянии перенесенного COVID-19 на нейровоспаление и структуру эндогенного психоза.

Ключевые слова: нейтрофилы, лейкоцитарная эластаза, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, COVID-19, эндогенные депрессивно-бредовые состояния, позитивная и негативная аффективность, конгруэнтный и неконгруэнтный аффекту бред.

Информация об авторах:

Зозуля С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Сизов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

Олейчик И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Клюшник Т.П. — <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Автор, ответственный за переписку: Зозуля С.А. — e-mail: s.ermakova@mail.ru

Как цитировать:

Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Клюшник Т.П. Клинико-иммунологические корреляты при эндогенных психозах, развившихся после перенесенного COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):71–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206271>

Clinical and immunological correlates in endogenous psychoses developed after COVID-19

© S.A. ZOZULYA, S.V. SIZOV, I.V. OLEICHIK, T.P. KLYUSHNIK

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The clinical and immunological study of the potential impact of coronavirus infection on the course of endogenous psychosis.

Material and methods. Thirty-three female patients, aged 16 to 48 years, with depressive-delusional conditions (ICD-10 F20.01, F21, F31) developed after coronavirus infection, of whom 15 people (group 1) had depressive-delusional states 1—2 months after COVID-19 and 18 people (group 2), who developed similar psychoses in later periods (2—6 months). The severity of the psychopathologic symptoms was evaluated with PANSS and HDRS-21 scales. The activity of inflammatory markers — leukocyte elastase (LE) and $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1$ -PI) in the blood was determined. The absolute neutrophil count, the absolute lymphocyte count and the neutrophil/lymphocyte ratio were calculated. As a control, we used standard values of indicators of age — and sex-matched healthy donors.

Results. The endogenous psychosis that developed later after a coronavirus infection (group 2) is associated with a “typical” inflammatory reaction with an increase in the activity of acute phase proteins (according to $\alpha 1$ -PI) and degranulation activity of neutrophils (according to LE), which is associated with the development of depressive-delusional states in patients with the dominance of manifestations of positive affectivity (anxiety, melancholy) and the extended nature of delusional disorders, which were predominantly incongruent to affect. On the contrary, the development of endogenous psychosis during the first two months after COVID-19 (group 1) is characterized by a spectrum of inflammatory biomarkers with a decrease in the number of neutrophils and low activity of LE. This immunological profile is associated with the predominance of manifestations of negative affectivity (apathy, asthenia, adynamia) in the structure of depressive-delusional states and the relatively undeveloped nature of delusional disorders, which were predominantly congruent to affect.

Conclusion. The clinical and biological correlates presumably indicate the modulating effect of the coronavirus infection (COVID-19) on neuroinflammation and the structure of endogenous psychosis.

Keywords: *neutrophils, leukocyte elastase, neutrophil/lymphocyte ratio, COVID-19, endogenous depressive-delusional conditions, positive and negative affectivity, delusions congruent and incongruent to affect.*

Information about the authors:

Zozulya S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Sizov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8213-5122>

Oleichik I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

Klyushnik T.P. — <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Corresponding author: Zozulya S.A. — e-mail: s.ermakova@mail.ru

To cite this article:

Zozulya SA, Sizov SV, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinical and immunological correlates in endogenous psychoses developed after COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):71–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206271>

Воспаление является общим патологическим процессом, лежащим в основе заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии, а также одним из главных регуляторных механизмов поддержания гомеостаза, однако в ряде случаев при нарушении регуляции становится хроническим, приобретает повреждающий характер. Механизмы воспаления реализуются посредством развития системной воспалительной реакции, основным инициирующим механизмом которой является поступление в кровоток цитокинов и некоторых других медиаторов воспаления, что приводит к активации систем комплемента и гемостаза, лейкоцитов, нарушениям микроциркуляции и развитию деструктивных изменений в очаге повреждения [1, 2].

Вовлеченность воспаления в патогенез эндогенных психических расстройств подтверждена результатами многих исследователей. Показано, что системный воспалительный ответ при эндогенных психозах ассоциирован с развитием в мозге нейровоспаления, опосредованного преимущественно активацией микроглии [3]. Активированная микроглия синтезирует провоспалительные цитокины и цитотоксические метаболиты, что приводит к дисфункции гематоэнцефалического барьера и делает возможным инфильтрацию мозга периферическими иммунными клетками [4, 5]. Развитие (нейро)воспаления в сочетании с генетической предрасположенностью определяет формирование позитивной и негативной симптоматики при шизофрении, ассоциировано с ухудшением когнитивных функций и нарушением социального функционирования пациентов [6, 7].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что коронавирусная инфекция может приводить к развитию психических расстройств [8]. Во многих работах отмечается, что COVID-19 чаще других острых респираторных заболеваний активирует нейровоспаление [9, 10], связанное с развитием на периферии гипервоспалительной реакции с выбросом большого коли-

чества цитокинов, дисфункцией лейкоцитов и нарушением протеолитической системы воспаления, что вызывает активацию глиальных клеток, окислительный стресс, инфильтрацию иммунцитов и провоспалительных медиаторов в мозг и гибель нейронов [11, 12]. Не исключается также прямое проникновение вируса SARS-CoV-2 в ЦНС [13].

Уникальная роль в развитии воспалительных реакций принадлежит нейтрофильным гранулоцитам. Эти клетки участвуют в репарации тканей и поддержании тканевого гомеостаза, обладают функциональной и фенотипической гетерогенностью и пластичностью. На сегодняшний день известно, что, помимо функций защиты от инфекционных агентов, нейтрофилы играют важную роль в инициации, модуляции, регулировании и разрешении реакций врожденного и приобретенного иммунитета через прямые (путем межклеточного контакта) и опосредованные (через продукцию цитокинов и других биологически активных медиаторов) механизмы при неинфекционной патологии [14, 15].

Современные представления о роли нейтрофилов в иммунопатогенезе широкого спектра различных заболеваний связаны с исследованием лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) — протеолитического фермента, выбрасываемого из активированных нейтрофилов при дегрануляции в очаге повреждения [16]. Связь эластазы с интенсивностью воспалительной реакции наглядно продемонстрирована при различных соматических, а также инфекционных заболеваниях [17], включая COVID-19. Имеются данные, что системная инфекция COVID-19 сопровождается высокоинтенсивной дегрануляцией и нетозом нейтрофилов в ткани легких, печени и других органов, что приводит к гибели и аутолизису этих клеток, с высвобождением большого количества молекул сериновых протеаз, в том числе ЛЭ [18, 19].

Собственными исследованиями показано, что активность ЛЭ отражает активность текущего патологического процесса в мозге при эндогенных психозах, что было неоднократно подтверждено наличием корреляционных связей

между острой клинической состоянием пациентов и активностью фермента [20, 21].

Гипотетически коронавирусная инфекция COVID-19 может оказывать влияние на протекание других заболеваний, ассоциированных с воспалением, в частности эндогенных психических расстройств, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель исследования — изучение клинико-иммунологических аспектов потенциального влияния коронавирусной инфекции на течение эндогенных психозов.

Материал и методы

Работа проведена на базе отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ совместно с лабораторией нейроиммунологии.

В исследование включены 33 пациентки в возрасте от 16 до 48 лет (средний возраст $26,7 \pm 10$ лет) с депрессивно-бредовыми состояниями, развившимися после перенесенной коронавирусной инфекции. Согласно систематике, традиционно принятой в ФГБНУ НЦПЗ, у 13 (39,4%) пациенток была диагностирована приступообразно-прогредиентная шизофрения (F20.01 по МКБ-10), у 18 (54,5%) — малопрогредиентная шизофрения (F21 по МКБ-10), у 2 (6,1%) — биполярное аффективное расстройство (F31 по МКБ-10). Средняя длительность заболевания составила $5,1 \pm 4,8$ года.

Пациентки были разделены на две группы: 1-я группа — 15 (45,5%) человек, у которых депрессивно-бредовое состояние развилось через 1–2 мес после перенесенного COVID-19; 2-я группа — 18 (54,5%) человек с подобными же психозами, развившимися в более поздние сроки (от 2 до 6 мес) после COVID-19. Информация о перенесенном заболевании была подтверждена положительным результатом ПЦР-теста на наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

Обследование пациенток проведено клинико-психопатологическим и психометрическим методами. Выраженность психопатологических симптомов оценивали по шкале PANSS и шкале Гамильтона (HDRS-21). Больные исследовались в момент поступления в клинику, до начала курса терапии. Помимо общего балла HDRS-21, определялись средние суммарные баллы отдельных пунктов шкалы Гамильтона, условно характеризующих тоскливые (пункты 1, 2, 3), апато-адинамические (пункты 7, 8, 13) и тревожные (пункты 9, 10, 11) проявления в структуре депрессивного состояния.

Забор венозной крови осуществляли в пробирки с КЗ-ЭДТА. Иммунологическое обследование включало определение активности воспалительных маркеров крови — ЛЭ и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ). Энзиматическую активность ЛЭ определяли по скорости гидролиза субстрата по методу, предложенному В.Л. Доценко и соавт. [22]. Ингибиторную активность $\alpha 1$ -ПИ оценивали по торможению аргинин-эстеразной активности трипсина сывроткой крови (в разведении 1:50) [23].

Всем пациенткам в день поступления в стационар также проводили общий анализ крови. Оценивали абсолютное содержание нейтрофилов и лимфоцитов. С помощью полученных результатов рассчитывали индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам.

В качестве контроля использовались нормативные значения показателей здоровых, соответствующих пациенткам по возрасту и полу.

Критерии включения: соответствие клинической картины наблюдаемого расстройства диагностическим критери-

ям депрессивно-бредового синдрома в рамках различных эндогенных психических заболеваний (F31.5; F21; F20.01), возраст от 16 до 50 лет; перенесенная коронавирусная инфекция в период от 1 до 6 мес до развития депрессивно-бредового состояния; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; адекватные методы контрацепции для женщин детородного возраста.

Критерии не включения: возраст моложе 16 лет и старше 50 лет; наличие в анамнезе признаков зависимости от алкоголя и психоактивных веществ; признаки органического поражения ЦНС; обострение воспалительных и инфекционных заболеваний (за исключением COVID-19), а также вакцинопрофилактика в течение 2 мес до взятия крови.

Проведение исследования соответствует требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Статистический анализ выполнен с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2019. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1—Q3). Сравнение групп при нормальном распределении проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, — с использованием критерия Манна—Уитни (U). Критический уровень значимости был равен $p \leq 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены результаты клинического и психометрического обследования пациентов с депрессивно-бредовыми психозами при госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ.

Приведенные данные свидетельствуют, что обследованные группы пациентов не различаются по возрасту ($p > 0,05$), а также схожи по тяжести проявления психопатологической симптоматики ($p > 0,05$), что подтверждается высокими значениями общего среднего балла по шкале PANSS.

Сравнение количественной оценки выраженности депрессивных расстройств по шкале Гамильтона в обследованных группах пациентов выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$). Более высокий средний балл по шкале HDRS-21 отмечался у пациенток 2-й группы ($29 \pm 5,6$ балла), что свидетельствовало о преобладании у них тяжелых депрессий ($p < 0,05$). Эта группа также отличалась большей длительностью заболевания ($7,6 \pm 5,6$ года, $p < 0,05$).

Детальное клиническое обследование выявило различия в психопатологической структуре психозов в обследованных группах больных. У пациенток 1-й клинической группы, перенесших коронавирусную инфекцию за 1–2 мес до развития депрессивно-бредового состояния, отмечалось доминирование апато-адинамического аффекта, ангедонии, моторной и идеаторной заторможенности, когнитивных нарушений, а также разнообразных симптомов астении (т.е. проявлений негативной аффективности). Характерной была редкость суицидальных тенденций, слабая степень выраженности тоски и тревоги, суточных колебаний. В то же

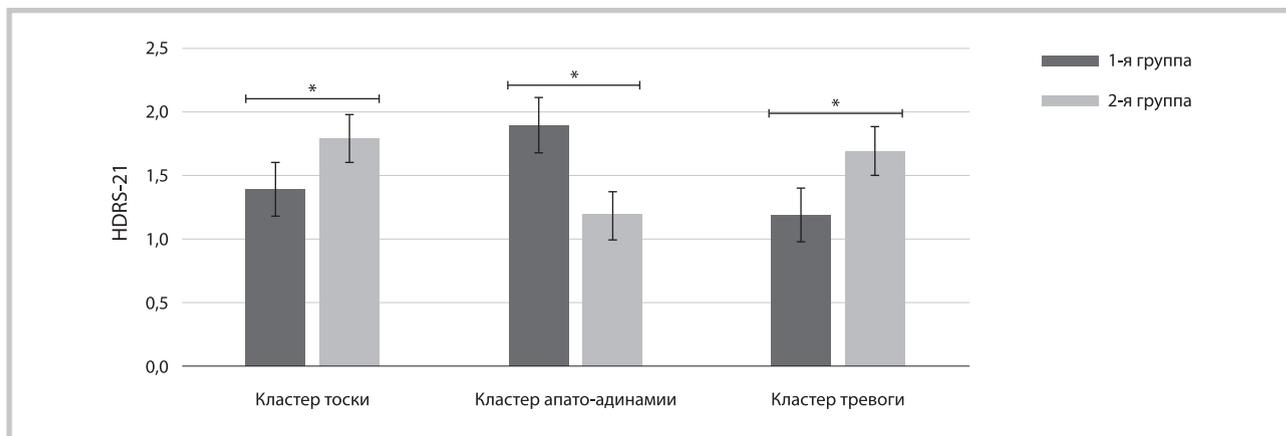
Таблица 1. Клинические и психометрические показатели у пациенток с депрессивно-бредовыми психозами ($M \pm SD$)

Table 1. Clinical and psychometric parameters in patients with depressive-delusional psychoses ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=18)
Средний возраст, годы	26,7±11,4	27,8±12,0
Средняя длительность заболевания, годы	1,4±0,5	7,6±5,6*
PANSS, общий балл	83,3±8,4	89,7±10,0
HDRS, общий балл	24±2,6	29±5,6*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$ — статистически значимые различия.

Note. Here and in table 3: * — $p < 0.05$ — statistically significant differences.



Сопоставление клинических групп пациенток по отдельным кластерам шкалы HDRS-21 (* — $p < 0,05$).

Comparison of clinical groups of patients by individual clusters of the HDRS-21 scale (* — $p < 0.05$).

время отчетливыми были нарушения ночного сна (трудности засыпания) при сонливости в дневное время, нередко были проявления дисфории, угрюмо-раздражительного настроения с ворчливостью. Бредовые расстройства в данной группе отличались относительно неразвернутым характером, незначительной аффективной насыщенностью с преобладанием конгруэнтных аффекту форм (самообвинения, дисморфобического, ипохондрического) у 70% больных. Кластерный анализ HDRS-21 дал следующие результаты: кластер тоски — 1,4 балла, кластер апато-адинамии — 1,9 балла, кластер тревоги — 1,2 балла (см. рисунок).

У пациенток 2-й группы, перенесших коронавирусную инфекцию за 3—6 мес до развития депрессивно-бредового состояния, отмечались преобладание проявлений аффекта тревоги и тоски, нередко с витальным компонентом, слабая выраженность идеомоторного торможения, наличие эпизодов двигательного беспокойства, вплоть до раптоидных, выраженность суицидальных тенденций (т.е. доминировали проявления позитивной аффективности). Имели место как правильные, так и инвертированные суточные колебания симптоматики, выраженные нарушения сна (прерывистость, сокращение длительности), непоследовательность и скачкообразность мышления. У части больных данной группы наблюдались пароксизмальноподобные состояния с невротической симптоматикой, близкие к приступам паники. Бредовые расстройства в данной группе отличались значительной выраженностью, аффективной насыщенностью, полиморфизмом. Преобладали (у 60% больных) неконгруэнтные аффекту формы (ревность, воздействия, инсценировки, преследования). Кластерный ана-

лиз HDRS-21 дал следующие результаты: кластер тоски — 1,8 балла, кластер апато-адинамии — 1,2 балла, кластер тревоги — 1,7 балла (см. рисунок).

В табл. 2 приведены результаты определения воспалительных маркеров — активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ в крови пациенток в сравнении с нормативными показателями.

Как представлено в табл. 2, обследованные группы пациенток с депрессивно-бредовыми психозами характеризовались активацией воспалительных реакций по сравнению с нормативными значениями. Вместе с тем в каждой группе были выявлены свои отличительные особенности. Так, во 2-й группе, в которой у пациенток психоз развился в сроки, превышающие 2-месячный период после заболевания COVID-19, выявлено повышение в крови активности как ЛЭ ($p < 0,05$), так и ее ингибитора $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0,001$). Повышение активности острофазных белков, представителем которых является $\alpha 1$ -ПИ, а также протеолитического фермента ЛЭ, отражающего повышение дегрануляционной активности нейтрофилов, характеризует «типичное» воспаление, направленное на восстановление нарушенного гомеостаза, и согласуется с результатами наших предыдущих исследований [20, 21]. Наблюдаемое повышение активности $\alpha 1$ -ПИ может отражать острофазный ответ, обусловленный перенесенной инфекцией COVID-19, что подтверждается данными литературы, свидетельствующими о связи между концентрацией протеиназного ингибитора и интерлейкина-6, являющегося основным индуктором синтеза острофазных белков в печени [24].

Вместе с тем у пациенток 1-й группы, у которых развитие психоза наблюдалось в более короткий интервал времени (1—2 мес) после перенесенной коронавирусной инфекции,

Таблица 2. Иммунологические показатели крови у пациенток с депрессивно-бредовыми психозами и здоровых доноров (Me [Q1—Q3])
Table 2. Immunological parameters of blood in patients with depressive-delusional psychoses and in healthy donors (Me [Q1—Q3])

Показатель	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=18)	Нормативные показатели (n=15)
Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	196 [172—209,4]	254,8* [238,0—271,0] $p^{\text{контр}} = 0,001$	200,4 [192,0—203,0]
Активность $\alpha 1$ -ПИ, ИЕ/мл	40,9 [37,0—48,6] $p^{\text{контр}} < 0,001$	43,0* [35,6—49,7] $p^{\text{контр}} < 0,001$	32,6 [30,2—35,0]

Примечание. * — $p < 0,001$ — статистически значимые различия.
 Note. * — $p < 0,001$ — statistically significant differences.

Таблица 3. Количество нейтрофилов, лимфоцитов и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс у пациенток с депрессивно-бредовыми психозами (M±SD)

Table 3. The number of neutrophils, lymphocytes and neutrophil-lymphocyte index in patients with depressive-delusional psychoses (M±SD)

Показатель	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=18)	Норма
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,6±0,9 $p^{\text{контр}} = 0,04$	4,2±1,7*	2,0—5,8
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,1±0,6	1,7±0,4*	1,2—3,0
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	1,4±0,8 $p^{\text{контр}} = 0,002$	2,6±1,4* $p^{\text{контр}} = 0,05$	1,7—1,9

выявлено лишь повышение активности $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с нормативными значениями ($p < 0,001$); медиана активности ЛЭ не отличалась от контроля ($p > 0,05$) и была существенно ниже соответствующих значений во 2-й группе ($p < 0,001$).

Полученные результаты позволили предположить, что низкая активность ЛЭ у пациенток 1-й группы, нехарактерная для «типичного» воспаления, может быть обусловлена либо недостаточностью функциональной активности циркулирующих нейтрофилов, обусловленной предыдущим острым инфекционным процессом, либо снижением их количества за счет проникновения в ткань мозга через поврежденный ГЭБ.

Для решения этого вопроса было проанализировано абсолютное содержание нейтрофилов и лимфоцитов, а также их соотношение (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), рассматриваемое многими авторами в качестве показателя, характеризующего тяжесть заболевания при как инфекционной, так и неинфекционной патологии [25]. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Из представленных данных видно, что пациентки 1-й группы, у которых развитие психоза наблюдалось через 1—2 мес после перенесенного COVID-19, отличаются статистически значимым снижением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и 2-й группой ($p < 0,05$) за счет снижения количества нейтрофилов ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Напротив, пациентки 2-й группы с психозом, развившимся в сроки, превышающие 2-месячный период после заболевания COVID-19, характеризуются повышением этого индекса ($p = 0,05$) за счет относительного увеличения количества нейтрофилов. Вероятно, увеличение длительности постинфекционного периода сопровождается восстановлением пула циркулирующих нейтрофилов.

Обсуждение

Наиболее вероятной причиной наблюдаемой низкой активности ЛЭ у пациенток 1-й группы является не функциональное истощение пула нейтрофилов вследствие пред-

шествующего психозу инфекционного процесса, связанное с их длительной активацией, а проникновение нейтрофилов в ткань мозга через поврежденный ГЭБ.

Это предположение поддерживается данными литературы, свидетельствующими о роли нейтрофилов при таких заболеваниях, как рассеянный склероз и болезнь Альцгеймера (БА), связанных с нейровоспалением [26]. Показано, что нейтрофилы крови мигрируют в паренхиму мозга через ГЭБ, приобретают токсический фенотип и продуцируют нейротоксические молекулы, способствующие нарушению функций мозга [27]. Исследователями также продемонстрировано более высокое количество нейтрофилов в кровеносных сосудах и паренхиме головного мозга пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [28].

В настоящее время роль ЛЭ в развитии системного воспаления достаточно хорошо документирована [16, 17]. Однако воспалительная роль этого белка в ЦНС практически не изучена. Отдельные исследования свидетельствуют об экспрессии ЛЭ в ЦНС при инфекционных заболеваниях ЦНС [29]. Экспрессия нейтрофильной эластазы продемонстрирована в клетках микроглии [30]. Опубликованы данные о том, что ЛЭ может быть вовлечена в патологические нарушения, связанные с черепно-мозговой травмой, оптическим нейромиелином и ишемическим инсультом [31], способствуя повреждению головного мозга.

Можно предположить, что клинические различия в наблюдаемой депрессивной и бредовой симптоматике обследованных групп пациенток также могут быть связаны с токсическим влиянием периферических нейтрофилов и их протеаз на функционирование мозга.

Таким образом, совокупность полученных результатов свидетельствует, что эндогенный психоз, развившийся в более поздние сроки после перенесенной коронавирусной инфекции, сопряжен с «типичной» воспалительной реакцией с повышением активности острофазных белков и дегрануляционной активности нейтрофилов, что ассоциировано с развитием у пациентов депрессивно-бредовых состояний с доминированием проявлений позитивной аффективности (тревоги, тоски) и развернутым характером

бредовых расстройств. По уровню изученных воспалительных медиаторов полученный иммунный профиль не отличается от такового, выявленного ранее на других выборках пациентов с эндогенными психозами [20, 21].

Напротив, развитие эндогенного психоза на протяжении первых 2 мес после перенесенного COVID-19 характеризуется спектром воспалительных биомаркеров со снижением количества нейтрофилов и низкой активностью ЛЭ, что отличает его от такового при «типичном» воспалении. Этот иммунологический профиль ассоциирован с преобладанием в структуре депрессивно-бредовых состояний проявлений негативной аффективности (апатия, астения, адинамия) и относительно неразвернутым характером бредовых расстройств. Выявленные клинико-биологические корреляты, предполагают, свидетельствуют о модулирующем влиянии перенесенной коронавирусной инфекции на нейровоспаление и структуру эндогенного психоза.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали модулирующее влияние COVID-19 на проявление психопатологической симптоматики при эндогенных психозах, что, вероятно, опосредуется общим патофизиологиче-

ским процессом воспаления в патогенезе как инфекционного, так и эндогенного психического заболевания. Предшествующий психозу инфекционный процесс способствует нарушению соотношения воспалительных медиаторов — ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, характерному для «типичного» воспаления, и снижению количества циркулирующих нейтрофилов. Выявленные в исследовании клинико-биологические связи между особенностями депрессивной и бредовой симптоматики у пациентов с эндогенными психозами и специфической картиной воспалительных биомаркеров позволяют поставить вопрос о потенциальной роли нейтрофилов и ЛЭ в нейровоспалении при эндогенных психических заболеваниях. Кроме того, в прикладном аспекте полученные данные могут способствовать разработке новых подходов для решения вопросов терапии и прогноза эндогенных психозов, развившихся после заболевания COVID-19, связанных, в частности, с использованием иммуномодулирующих препаратов.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ №21-18-00129.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012;14(1-2):9-20. Chereshev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology*. 2012;14(1-2):9-20. (In Russ.).
2. Власов А.А., Саликова С.П., Гриневиц В.Б. и др. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(5):74-82. Vlasov AA, Salikova SP, Grinevich VB, et al. Gut microbiota and systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(5):74-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n859>
3. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, et al. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1637-1650. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>
4. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychological Medicine*. 2019;49(13):2186-2196. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003057>
5. Buckley PF. Neuroinflammation and Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):72. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1050-z>
6. Comer AL, Carrier M, Tremblay M-È, et al. The inflamed brain in schizophrenia: the convergence of genetic and environmental risk factors that lead to uncontrolled neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 14:274. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274>
7. Ключник Т.П., Смудевич А.Б., Зозуля С.А. и др. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6-15. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, et al. Neurobiology of schizophrenia (to the construction of clinical and biological model). *Psychiatry*. 2021;19(1):6-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15>
8. Малин Д.И., Рывкин П.В. Безопасность применения психотропных средств при осложнениях COVID-19. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;1:15-22. Malin DI, Ryvkin PV. Safety of the use of psychotropic drugs for complications of COVID-19. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;1:15-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.63.59.003>
9. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;3:2-23. Mosolov SN. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;3:2-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>
10. Dąbrowska E, Galińska-Skok B, Waszkiewicz N. Depressive and neurocognitive disorders in the context of the inflammatory background of COVID-19. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1056. Published 2021 Oct 8. <https://doi.org/10.3390/life11101056>
11. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(82):58-64. Putilina MV, Grishin DV. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *Zhurnal Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(82):58-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
12. Almutairi MM, Sivandzade F, Albekairi TH, et al. Neuroinflammation and Its Impact on the Pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:745789. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745789>
13. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;177(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
14. Андриюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(2):211-221. Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2019;64(2):211-221. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221>

15. Долгушин И.И., Мезентцева Е.А., Савочкина А.Ю. и др. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(1):9-38. Dolgushin II, Mezentseva EA, Savochkina AYU, et al. Neutrophil as a multifunctional relay in immune system. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(1):9-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-9-38>
16. Галкин А.А., Демидова В.С. Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа. Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2015;2(2):25-31. Galkin AA, Demidova VS. Neutrophils and systemic inflammatory response syndrome. Wounds and wound infections. *The prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2015;2(2):25-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-2-25-31>
17. Черногубова Е.А. Маркеры воспаления при разных формах хронического абактериального простатита. *Вестник урологии*. 2018;6(2):44-53. Chernogubova EA. Markers of inflammation in different forms of chronic abacterial prostatitis. *Herald Urology*. 2018;6(2):44-53. (In Russ.).
18. Кравцов А.Л., Бугоркова С.А. Роль плазменного ингибитора сериновых лейкоцитарных протеиназ в защите организма от COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(5):567-578. Kravtsov AL, Bugorkova SA. The role of plasma serine leukocyte proteinase inhibitor in the body's defense against COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(5):567-578. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-160>
19. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, et al. Neutrophils in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:652470. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652470>
20. Ключник Т.П., Бархатова АН., Шешенин В.С. и др. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):53-59. Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, et al. Specific features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):53-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102153>
21. Зозуля С.А., Тихонов Д.В., Каледа В.Г. и др. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):59-66. Zozulya SA, Tikhonov DV, Kaleda VG, et al. Immune-inflammatory markers in remission after a first-episode psychosis in young patients. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):59-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106159>
22. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994;40(3):20-25. Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of leukocyte elastase from complex with plasma $\alpha 1$ -proteinase inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 1994;40(3):20-25. (In Russ.).
23. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979;25(4):494-499. Nartikova VF, Pashkina TS. A unified method for assay of $\alpha 1$ -antitrypsin and $\alpha 2$ -macroglobulin activity in human serum (plasma). *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 1979;25(4):494-499. (In Russ.).
24. Guttman O, Baranovski BM, Schuster R, et al. Acute-phase protein $\alpha 1$ -anti-trypsin: diverting injurious innate and adaptive immune responses from non-authentic threats. *Clinical and Experimental Immunology*. 2015;179(2):161-172. <https://doi.org/10.1111/cei.12476>
25. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2021;122(7):474-488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
26. Stock AJ, Kasus-Jacobi A, Pereira HA. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15:240. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1284-4>
27. Rossi B, Constantin G, Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology*. 2020;225(1):151865. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.10.014>
28. Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nature Medicine*. 2015;21:880-886. <https://doi.org/10.1038/nm.3913>
29. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, et al. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacology Reviews*. 2010;62:726-759.
30. Nakajima K, Shimojo M, Hamanoue M, et al. Identification of elastase as a secretory protease from cultured rat microglia. *Journal of Neurochemistry*. 1992;58:1401-1408.
31. Semple BD, Trivedi A, Gimlin K, et al. Neutrophil elastase mediates acute pathogenesis and is a determinant of long-term behavioral recovery after traumatic injury to the immature brain. *Neurobiology of Disease*. 2015;74:263-280.

Поступила 13.04.2022

Received 13.04.2022

Принята к печати 22.04.2022

Accepted 22.04.2022

Структура кататонии при депрессиях и депрессивно-бредовых состояниях

© М.И. БОЛГОВ, А.Н. БАРХАТОВА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить психопатологическую структуру кататонии и выделить ее наиболее значимые компоненты при депрессивных и депрессивно-бредовых состояниях в рамках расстройств аффективного и шизофренического спектров.

Материал и методы. Обследованы 96 пациентов (67 женщин и 29 мужчин) в возрасте от 16 до 65 лет, у которых диагностированы депрессивные или депрессивно-бредовые состояния с кататоническими расстройствами (диагнозы F20, F25, F31—F33 по МКБ-10). Для определения структуры кататонии использовался исследовательский факторный анализ с извлечением данных MLE и вращением «варимакс». В анализ включен 31 симптом кататонии.

Результаты. Выявлена гетерогенность кататонического синдрома в рамках депрессивных и депрессивно-бредовых состояний. Определены 4 фактора кататонии (KMO=0,782, критерий сферичности Бартлетта: $\chi^2=2098$, $df=465$, $p<.001$): ажитированный (5,64, 18,2% дисперсии), гипокинетический (4,88, 15,7% дисперсии), паракинети́ческий (3,84, 12,4% дисперсии) и проскине́тический (3,75, 12,1% дисперсии). Выявленные факторы возможно рассматривать в качестве соответствующих субсиндромов кататонии. Ажитированная кататония (31 (32,3%) пациент) проявляется повышением психомоторной активности. Гипокинетическая кататония (75 (78,1%)) отражает сочетание сниженной реактивности на внешние раздражители с проявлениями негативизма. Паракинети́ческая кататония (30 (31,3%)) связана с негативной симптоматикой шизофрении. Проскине́тическая кататония (20 (20,8%)) в структуре депрессий не возникает изолированно от других кататонических расстройств.

Заключение. Результаты работы частично совпадают с данными ранее проведенных исследований, выполненных на других группах пациентов с кататонией. При шизофрении более характерны наличие паракинети́ческих кататонических проявлений, большая тяжесть гипокинетических проявлений и более высокая степень полиморфизма кататонии, в отличие от аффективных расстройств. Результаты исследования свидетельствуют о гетерогенности кататонии, связанной с особенностями структуры депрессий и сопутствующей симптоматикой. Субсиндромы кататонии могут различаться не только феноменологически, но и нейробиологически.

Ключевые слова: кататония, депрессия, шизофрения, аффективные расстройства.

Информация об авторе:

Болгов М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0834-3326>

Бархатова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3805-332X>

Автор, ответственный за переписку: Болгов М.И. — e-mail: bolgovmi@gmail.com

Как цитировать:

Болгов М.И., Бархатова А.И. Структура кататонии при депрессиях и депрессивно-бредовых состояниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):78–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206278>

The structure of catatonia in depression and depressive-delusional conditions

© M.I. BOLGOV, A.N. BARKHATOVA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To determine the psychopathological structure of catatonia and its major components in depression and depressive-delusional conditions in affective and schizophrenia spectrum disorders.

Material and methods. Ninety-six patients (67 women and 29 men), aged 16 to 65 years, with depression and depressive-delusional conditions with catatonic features were examined (ICD-10 — F20, F25, F31, F33). Exploratory factor analysis with MLE data extraction and varimax rotation was used to determine the structure of catatonia. Thirty-one catatonic features were selected for the analysis.

Results. Heterogeneity of catatonic syndrome in depression and depressive-delusional conditions has been revealed. Four factors of catatonia have been extracted (KMO test=0.782, Bartlett test: $\chi^2=2098$, $df=465$, $p<.001$): Agitated (eigenvalue 5.64, 18.2% of variance), Hypokinetic (4.88, 15.7% of variance), Parakinetic (3.84, 12.4% of variance), Proskinetik (3.75, 12.1% of variance). The extracted factors can be considered as the subsyndromes of catatonia in depressive conditions. The agitated factor (31 patients, 32.3%) is manifested by an increase in psychomotor activity. The hypokinetic factor (75 patients, 78.1%) reflects a decrease in reactivity combined with negativism. The parakinetic factor (30 patients, 31.3%) is associated with negative symptoms of schizophrenia. The proskinetik factor (20 patients, 20.8%) doesn't occur separately from other catatonic features in depression and depressive-delusional conditions.

Conclusion. The results are partially consistent with earlier investigations in other groups of patients with catatonic features. Schizophrenia is characterized by the presence of parakinetic manifestations of catatonia, the greater severity of hypokinetic manifestations and a higher degree of catatonia polymorphism, in contrast to affective disorders. The results indicate the heterogeneity of catatonia associated with the manifestations of depression and with concomitant symptoms. Catatonic subsyndromes may differ not only phenomenologically, but also neurobiologically.

Keywords: catatonia, depression, schizophrenia, affective disorders.

Information about the author:

Bolgov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0834-3326>

Barkhatova A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3805-332X>

Corresponding author: Bolgov M.I. — e-mail: bolgovmi@gmail.com

To cite this article:

Bolgov MI, Barkhatova AN. The structure of catatonia in depression and depressive-delusional conditions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):78–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206278>

Необходимость детального изучения кататонического синдрома связана прежде всего с его относительно высокой распространенностью. По данным современных эпидемиологических исследований, кататонические расстройства выявляются у 9,2% пациентов психиатрического профиля [1], а при острых психотических состояниях частота возникновения кататонических проявлений достигает 38% [2]. В большинстве источников литературы отмечено, что наиболее часто кататония возникает при биполярном расстройстве [1, 3–5]: среди пациентов с этим диагнозом ее распространенность оценивается от 13 до 31% [6]. Распространенность кататонии при шизофрении составляет 9,8% [1]. Несмотря на то что при аффективных заболеваниях кататония чаще возникает в структуре маниакальных и смешанных эпизодов, некоторые авторы отмечают высокую частоту ее встречаемости и в структуре депрессий — по их оценкам, она может достигать 20% [7–8].

В большинстве проведенных ранее исследований кататонии не уделялось существенного внимания особенностям ее психопатологической структуры в зависимости от нозологической и синдромальной принадлежности. Подробных описаний кататонических расстройств в структуре депрессий в современной литературе практически не встречается, а в исследовании, непосредственно направленном на изучение таких состояний, выборка пациентов была слишком мала (16 человек) [7]. В нем тем не менее было выявлено, что для депрессий с кататоническими расстройствами, по сравнению с депрессиями без кататонии, характерны большая тяжесть и более выраженные когнитивные нарушения. В отдельных работах также показано преобладание симптомов гипокINETической кататонии у пациентов с депрессивными состояниями [8].

В рамках шизофрении большинство авторов преимущественно делают акцент на хронической кататонии при непрерывном течении заболевания [4, 9, 10]. Детальное психопатологическое исследование кататонических расстройств в структуре приступов шизофрении проводилось А.Н. Бархатовой [11], но выборка пациентов в данной работе была ограничена манифестными психотическими состояниями юношеского возраста.

В различных публикациях по психопатологии кататонического синдрома отмечена его гетерогенность. Ранее выделялись две разновидности кататонии, связанные с возбуждением и ступором. В последние два десятилетия многие авторы для определения структуры кататонии стали

использовать факторный анализ. Количество выделенных факторов кататонии в разных исследованиях варьирует от двух до шести [8, 10, 12–15]. Значение факторов состоит как в уточнении корреляций различных проявлений кататонии, так и в возможности разработки ее типологии или построения дименсиональной структуры.

Исходя из данных научной литературы, мы руководствовались гипотезой, что кататония представляет собой гетерогенный синдром. Ее гетерогенность соответственно может выражаться в виде наличия субсиндромов, проявления которых в структуре депрессивных состояний обусловлены сопутствующей кататонией симптоматикой — аффективной, негативной или психотической.

Цель исследования — определить структуру кататонического синдрома и выделить его основные компоненты при депрессиях и депрессивно-бредовых состояниях в рамках расстройств аффективного и шизофренического спектров.

Материал и методы

Исследование выполнено в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ. Обследованы 96 человек (67 женщин и 29 мужчин) в возрасте 16–65 лет (ME=33,5 года) с депрессивными или депрессивно-бредовыми состояниями, протекающими с кататонией, при расстройствах шизофренического или аффективного спектров. Диагностика аффективных расстройств основывалась на критериях DSM-5. Распределение пациентов по нозологическим группам представлено в **табл. 1**.

Критерии включения: соответствие диагнозов рубрикам F20, F25 или F31–F33 МКБ-10; приступообразное течение эндогенного заболевания; наличие в структуре текущего эпизода не менее двух симптомов кататонии из пунктов 1–14 шкалы Bush–Francis для оценки кататонии (BFCRS); наличие в структуре текущего эпизода проявлений депрес-

Таблица 1. Распределение пациентов по нозологическим группам
Table 1. The distribution of patients by nosological groups

Нозологическая группа	Число пациентов (n=96)
Расстройства шизофренического спектра	60 (62,5%)
Аффективные расстройства	36 (37,5%)

сии — минимальная оценка депрессии по шкале Калгари 6 баллов для диагнозов F20 и F25 или соответствие критериям МКБ-10 депрессивного эпизода для диагнозов F31—F33.

Критерии невключения: проявления тяжелого органического поражения ЦНС; психические нарушения вследствие употребления алкоголя или других психоактивных веществ; наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации; наличие выраженных экстрапирамидных нарушений на момент поступления в стационар на фоне приема антипсихотических препаратов.

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации по медицинской этике и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников по стандартам локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для реализации цели работы применялись клинико-психопатологический, психометрический и статистические методы. У всех обследованных пациентов определялась симптоматика, описанная в контексте кататонических состояний разными авторами. Для этого были использованы методики обследования из шкал оценки кататонии Bush—Francis (BFCRS) [16], Northoff (NCRS) [12], Bräuning (BCRS) [17] и других источников литературы. Из-за расхождения дефиниций многих симптомов в различных руководствах были отобраны их наиболее однозначные и полные определения. С учетом нестабильности в ряде случаев проявлений кататонии их оценка проводилась на протяжении всего периода госпитализации пациентов и включала не только их регулярный непосредственный осмотр, но также сведения дежурного медперсонала. Все психопатологические проявления, связанные с кататонией, в зависимости от степени выраженности или частоты возникновения оценивались в баллах от 0 до 3. При оценке в баллах отдавалось предпочтение критериям шкалы BFCRS.

После составления перечня симптомов с их количественной оценкой был проведен отбор характеристик, неприемлемых для дальнейшего анализа. Во-первых, были исключены возникавшие во время лечения экстрапирамидные симптомы. В спорных случаях суждение об экстрапирамидном происхождении симптомов основывалось на оценке по шкале Симпсона—Ангуса (SAS) >5 баллов [18]. Также исключались симптомы, полностью зависящие от других или возникающие с низкой частотой (агрессивность, разнообразные моторные нарушения, близкие к неврологической симптоматике и др.). Кроме того, были исключены неспецифические симптомы, которые преимущественно относятся к патологии аффективной сферы, — утрата инициативы (87,5% пациентов), тревога (86,5%), аффективная задержка (76,0%) и др. Их неспецифичность связана с максимальной степенью выраженности у большинства пациентов.

В то же время из перечня характеристик не исключались проявления, возникающие с высокой частотой, но значительно различающиеся по степени тяжести у обследованных пациентов. Так, уплощение аффекта в той или иной степени наблюдалось у 77,1% больных. Аутизм (в данном случае — активное или пассивное избегание социальных контактов со стремлением к одиночеству и социальной изоляции) определялся в различной степени у 86,5% пациентов.

Отдельно стоит отметить кататоническое возбуждение, возникавшее в развернутой форме только у 3 (3,1%) пациентов. Тем не менее чрезмерное повышение психомоторной активности, не достигающее степени возбуждения, у больных

депрессией возникало достаточно часто и обозначалось нами как «ажитация» (согласно определению по DSM-5). В отличие от возбуждения, при ажитации сохраняется частичный произвольный контроль над движениями с возможностью выполнения целенаправленных действий.

Таким образом, в последующем анализе данных была использована 31 характеристика кататонии. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Jamovi (Version 1.6, The Jamovi project). Для определения структуры кататонии применялся исследовательский факторный анализ (EFA) методом максимального правдоподобия (MLE) с вращением «варимакс». Этот метод позволил определить корреляции между различными характеристиками, на основании которых сгруппировать их в факторы. Адекватность факторного анализа проверялась критериями Кайзера—Майера—Олкина (КМО) и Бартлетта. Внутренняя согласованность характеристик, входящих в выделенные факторы, проверялась с помощью коэффициента альфа-Кронбаха.

Результаты

В результате проведенного анализа структуры кататонического синдрома при депрессивных состояниях была выявлена его значительная гетерогенность. Определены четыре фактора кататонии — ажитированный, гипокинетический, паракинетический и проскинетический (табл. 2). КМО=0,782 (приемлемая адекватность выборки), критерий сферичности Бартлетта — $\chi^2=2098$, $df=465$, $p<,001$. Данная модель соответствует критериям Кайзера и «каменистой осыпи» и описывает 58,4% дисперсии (табл. 3). Для каждого фактора рассчитаны коэффициенты альфа-Кронбаха, значения которых показали очень высокую или высокую внутреннюю согласованность их компонентов (табл. 4). Таким образом, клиническая картина кататонии в структуре депрессивных состояний может быть описана с точки зрения выявленных факторов, которые возможно рассматривать также в качестве субсиндромов кататонии.

Ажитированная кататония (31 (32,3%) пациент) в качестве базисного проявления имеет ажитацию с повышением нецеленаправленной двигательной активности. Пациенты почти постоянно находятся в движении, перебирают пальцами рук, теребят одежду и аксессуары. Характерна импульсивность, часто взаимосвязанная с аффективной лабильностью в виде необъяснимых вспышек страха или дисфории. Изменения аффекта часто возникают на фоне действия внешних раздражителей, однако сами эмоциональные состояния не адекватны им по характеру и интенсивности. Субсиндром включает также изменения речи с ее стереотипизацией и обеднением словарного запаса. Слова и фразы, неоднократно повторяемые пациентами, иногда могут напоминать осознанные просьбы о помощи или попытки описания своего состояния, однако постепенно полностью утрачивают черты произвольности произношения. Особенность субсиндрома состоит в нестабильности мышечного тонуса с его колебаниями от нормального к повышенному или гипотонии. Характерна амбитендентность с крайней нерешительностью и невозможностью сделать выбор даже в простых ситуациях. Моторика и эмоции характеризуются противоречивостью, действия выполняются с остановками. Неуверенность в действиях выражается также в перепроверках с развитием obsessions повторного контроля, стереотипного и компульсивного поведения. Стереотипии преимущественно элементарны и проявляются в виде раскачивания, похло-

Таблица 2. Факторные нагрузки симптомов

Table 2. Factor loadings of signs

Характеристика	Факторы кататонии			
	ажитированный (n=31, 32,3%)	гипокинетический (n=75, 78,1%)	паракинетический (n=30, 31,3%)	проскинетический (n=20, 20,8%)
Ажитация	0,884			
Эмоциональная лабильность	0,874			
Импульсивность	0,794			
Вербигерация	0,773			
Резкие колебания мышечного тонуса	0,762			
Амбигентность	0,701			
Персеверация	0,658			
Стереотипии	0,579			
Отказ от действий		0,793		
Мутизм	-0,322	0,749		
Негативизм		0,712		
Ступор	-0,350	0,659	-0,332	
Вегетативные нарушения		0,627		
Фиксированный взгляд		0,605		0,333
Ригидность		0,603		-0,303
Аутизм	-0,400	0,530		
Оппозиционная паратония (gegenhalten)		0,483	-0,439	
Застывание		0,483	0,424	
Онейроид		0,479		
Приглушенная речь		0,434		
Парамимии	0,328		0,797	
Насильственные эмоции			0,744	
Манерность			0,741	
Уплощенный аффект		0,350	0,702	
Автоматические движения			0,671	
Хватательный рефлекс			0,561	
Пассивная подчиняемость (mitgehen)				0,843
Каталепсия				0,796
Автоматическая подчиняемость				0,791
Эхофеномены				0,699
Восковая гибкость				0,644

Таблица 3. Статистика извлеченных факторов

Table 3. Statistics of extracted factors

Фактор	Собственные значения	% общей дисперсии	Кумулятивный %
Ажитированный	5,64	18,2	18,2
Гипокинетический	4,88	15,7	33,9
Паракинетический	3,84	12,4	46,3
Проскинетический	3,75	12,1	58,4

Таблица 4. Тау-эквивалент надежности извлеченных факторов

Table 4. Reliability analysis of extracted factors

Фактор	Значение альфа-Кронбаха	Интерпретация значения
Ажитированный	0,905	Очень хорошее
Гипокинетический	0,861	Хорошее
Паракинетический	0,860	Хорошее
Проскинетический	0,826	Хорошее

пывания, потирания различных частей тела. Депрессивные состояния с ажитированной кататонией часто не характеризуются выраженным снижением инициативы и аутизацией — сохраняется возможность инициации действий, но их осуществление отличается непродуктивностью.

Гипокинетическая кататония (75 (78,1%) пациентов) проявляется в виде уменьшения психомоторной активности вследствие снижения реактивности и проявлений негативизма. Некоторые ее симптомы сходны с депрессивными проявлениями, например отказ от приема пищи или малодоступность контакту. При постепенном развитии гипокинетической кататонии ее начальный этап часто сопровождается стремлением к самоизоляции. Возникают характерные изменения речи в виде невнятности, приглушенности голоса, примитивизации смыслового содержания, позже часто может развиваться мутизм. Характерны спонтанные застывания в однообразных позах с нарастанием заторможенности, обыденностью самих поз и высокой длительностью. У большинства пациентов состояние ограничивается субступором, но иногда достигает ступорозного с ареактивностью, аспонтанностью, обездвиженностью, ригидностью и стойким негативизмом. Характерно также наличие психотической тревоги или страха с переживаниями бредового характера, что отражается напряженной застывшей мимикой с неподвижным взглядом. Возможно развитие онейроида, в котором преобладает зрительный компонент, иногда сочетаясь с сенсорным. В более редких случаях аффект уплощен, отмечается безразличие к окружающему с отсутствием каких-либо внутренних переживаний. Также относительно часто отмечаются выраженные проявления вегетативной дисфункции.

Паракинетическая кататония (30 (31,3%) пациентов) характеризуется выраженной дисгармонией моторики с ее вычурностью, несогласованностью и отсутствием явной взаимосвязи с внутренними переживаниями или внешними факторами. Манерность является наиболее значимым проявлением данного синдрома, она выражается эксцентричным, причудливым и неестественным выполнением целенаправленных движений. Моторика производит впечатление избыточности, однако реальный объем эффективных действий крайне обеднен. Обыденные позы, движения и жесты искажены: ходьба на пятках или мысках, своеобразное изгибание кисти при указывании на объект или особая манера держать столовые приборы. Движения угловатые и напряженные, выглядят бессмысленными и карикатурными. Двигательные паттерны воспроизводятся многократно, с определенной последовательностью действий и формированием стереотипного или ритуального поведения. Мимика отличается своеобразием: выражение лица имеет застывший вид, не отражая депрессивных переживаний. Изменения мимики неадекватны раздражителям, координация между частями лица может отсутствовать. Взгляд то отвлечен, то фиксируется на случайных объектах. Характерно значительное уплощение аффекта. Больные жалуются на сниженное настроение крайне формально, без надежды будущего оценивают как свершившийся факт, равнодушно говорят о психотравмирующих событиях, даже когда с ними связывают ухудшение состояния, эмоциональный отклик отсутствует. Возможно также появление необъяснимых и неконтролируемых аффективных реакций и движений (смех, плач, гримасничанье). Такие действия или эмоции субъективно осознаются, воспринимаясь как не принадлежащие им, но, в отличие от моторных автоматизмов, отсутствует их бредовая трактовка.

Проскинетическая кататония (20 (20,8%) пациентов) может являться следствием своеобразной психомоторной инертности с волевыми нарушениями по типу преувеличенной податливости. Поведение больных можно в общем виде охарактеризовать автоматической подчиняемостью, которая выражается в чрезмерной уступчивости, повиновении, покорности, внушаемости, согласии с любыми утверждениями. Характерным является командный автоматизм в виде произвольного выполнения инструкций, даже если они бессмысленны или потенциально опасны для пациентов. Отмечаются двигательные проявления «позитивизма» — симптомы пассивной подчиняемости и кооперации (*mitgehen* и *mitmachen*) с наличием моторной податливости, несмотря на инструкции к сопротивлению пассивным движениям. Также возникают эхофеномены, чаще представленные эхоталией с повторением последнего слова или всего вопроса. Эхопраксия выявляется существенно реже, повторение движений производится даже вопреки инструкциям не делать этого. Катаlepsия, восковая гибкость и спонтанные застывания в одной позе определяются в большинстве случаев.

Обсуждение

Проведенный факторный анализ, основанный на выявленных корреляциях различных характеристик кататонии, позволяет установить наиболее вероятные сочетания симптомов, но не очерчивает четких границ между ее компонентами. Выявленная четырехфакторная структура кататонии, возникающей в рамках депрессивных и депрессивно-бредовых состояний, значительно совпадает с другими исследованиями, выполненными на гетерогенных группах больных, а также у пациентов с непрерывнотекущей кататонической шизофренией [8, 10, 12]. В то же время при депрессиях различается как удельный вес факторов, так и содержание некоторых из них. Например, стереотипии имеют более высокие корреляции с ажитированными проявлениями кататонии, чем с манерностью, в отличие от результатов других исследований.

Наибольшая частота появления в структуре депрессий гипокинетических кататонических расстройств, имеющих определенные сходства с депрессивной симптоматикой, вполне предсказуема. Ажитированная кататония, несмотря на ее меньшую частоту встречаемости при депрессивных состояниях, имеет более высокую факторную нагрузку, что указывает на ее большую гомогенность по сравнению с другими синдромами кататонии. Содержание данного фактора имеет сходство с проявлениями тревожно-ажитированной депрессии, однако отличается от них как степенью выраженности, так и наличием вычурности, автоматизированности и эмоциональной отстраненности. Паракинетические кататонические проявления для депрессий менее характерны и могут отражать тенденцию к хронификации шизофренического процесса при значительном удельном весе негативной симптоматики. На это указывают, в частности, их относительно высокие корреляции с уплощением аффекта. Проскинетический компонент кататонии среди обследованных пациентов никогда не возникал «в чистом виде», сочетаясь во всех случаях с синдромами гипокинетической или ажитированной кататонии. Для сочетаний с гипокинетической кататонией характерным являлось возникновение проскинетических симптомов на высоте депрессивного аффекта. При сочетании с ажитированным синдромом они обычно имели параллельную динамику.

Среди выявленных субсиндромов кататонии была отмечена определенная специфичность в плане нозологии у паракинетиических проявлений, которые при аффективных расстройствах почти не встречались и были характерны для шизофрении. Сходная с данным субсиндромом симптоматика была описана в статье А.Б. Смугевича и соавт. [19] в рамках «непсихотической кататонии» при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (в том числе при шизотипическом расстройстве). По мнению авторов, «непсихотическая кататония» является гетерогенным симптомокомплексом, включающим в себя паракинетиический и стереотипный субсиндромы, связанные с позитивными психопатологическими расстройствами. Приведенные в обозначенной статье данные не могут быть подтверждены в нашем исследовании вследствие недостаточного числа пациентов с непсихотическими формами кататонии.

Другие выявленные субсиндромы кататонии возникали одинаково часто у пациентов с расстройствами и шизофренического, и аффективного спектров. Нозологические различия определялись для субсиндрома гипокинетиической кататонии, которая при аффективных расстройствах имела меньшую степень выраженности, а также значительно реже сочеталась с другими субсиндромами кататонии. Кроме то-

го, возникновение субсиндрома ажитированной кататонии было более вероятным в структуре биполярных и психотических депрессий в рамках шизофрении и не отмечалось при униполярных депрессиях. Определить самостоятельное значение проскинетиического субсиндрома не удалось.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о значительной гетерогенности кататонического синдрома, возникающего при депрессивных состояниях, которая может быть связана как с особенностями структуры самих депрессий, так и с наличием сопутствующей симптоматики (психотической и негативной) при разных нозологических формах. Выявленные субсиндромы (ажитированный, гипокинетиический, паракинетиический и проскинетиический) с учетом полученных данных могут не только различаться феноменологически, но также иметь различную нейробиологическую основу, для подтверждения чего целесообразно продолжить исследования кататонии при депрессивных состояниях с применением биологических методов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Solmi M, Pigato GG, Roiter B, et al. Prevalence of catatonia and its moderators in clinical samples: Results from a meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;44(5):1133-1150. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx157>
- Fink M, Taylor MA. *Catatonia: A clinician's guide to diagnosis and treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.6.550-a>
- Grover S, Chakrabarti S, Ghormode D, et al. Catatonia in inpatients with psychiatric disorders: A comparison of schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Research*. 2015;229(3):919-925. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.020>
- Chalasanani P, Healy D, Morriss R. Presentation and frequency of catatonia in new admissions to two acute psychiatric admission units in India and Wales. *Psychological Medicine*. 2005;35(11):1667-1675. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005453>
- Usman DM, Olubummi OA, Taiwo O, et al. Comparison of catatonia presentation in patients with schizophrenia and mood disorders in Lagos, Nigeria. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2011;6(1):7-11.
- Caroff SN, Mann SC, Francis A, Fricchione GL. *Catatonia: From psychopathology to neurobiology*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2004. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.57.3.428>
- Starkstein SE, Petracca G, Tesón A, et al. Catatonia in depression: Prevalence, clinical correlates, and validation of a scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1996;460(3):326-332. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.3.326>
- Krüger S, Bagby RM, Höffler J, et al. Factor Analysis of the Catatonia Rating Scale and Catatonic Symptom Distribution Across Four Diagnostic Groups. *Comprehensive Psychiatry*. 2003;44(6):472-482. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00108-1](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00108-1)
- Docx L, Morrens M, Bervoets C, et al. Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;126(4):256-265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01846.x>
- Ungvari GS, Goggins W, Leung SK, et al. Schizophrenia with prominent catatonic features («catatonic schizophrenia»): II. Factor analysis of the catatonic syndrome. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007;31(2):462-468. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2006.11.012>
- Бархатова А.Н. Особенности юношеского эндогенного приступообразного психоза с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа. *Психиатрия*. 2005;3(15):38-44. Barkhatova AN. Osobennosti yunosheskogo endogennoho pristupoobraznogo psihoza s katonicheskimi rasstrojstvami v strukture manifestnogo pristupa. *Psychiatry*. 2005;3(15):38-44. (In Russ.).
- Northoff G, Koch A, Wenke J, et al. Catatonia as a psychomotor Syndrome: A rating scale and extrapyramidal motor symptoms. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 1999;14(3):404-416. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199905\)14:3<404::AID-MDS1004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199905)14:3<404::AID-MDS1004>3.0.CO;2-5)
- Peralta V, Fañanás L, Martín-Reyes M, et al. Dissecting the catatonia phenotype in psychotic and mood disorders on the basis of familial-genetic factors. *Schizophrenia Research*. 2018;200:20-25. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.013>
- Stuivenga M, Morrens M. Prevalence of the catatonic syndrome in an acute inpatient sample. *Frontiers in Psychiatry*. 2014;5:Article 174. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00174>
- Wilson JE, Niu K, Nicolson SE, et al. The Diagnostic criteria and structure of catatonia. *Schizophrenia Research*. 2015;164(1-3):256-262. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.036>
- Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia: Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1996;93(2):129-136. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x>
- Bräunig P, Krüger S, Shugar G, et al. The catatonia rating scale: I—Development, reliability, and use. *Comprehensive Psychiatry*. 2000;41(2):147-158. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(00\)90148-2](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(00)90148-2)
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1970;212:11-19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>
- Смугевич А.Б., Ключник Т.П., Борисова П.О. и др. Кататония (актуальные проблемы психопатологии и клинической систематики). *Психиатрия*. 2022;20(1):6-16. Smulevich AB, Klyushnik TP, Borisova PO, et al. Catatonia (Actual Problems of Psychopathology and Clinical Systematics). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):6-16. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16>

Поступила 12.05.2022

Received 12.05.2022

Принята к печати 20.05.2022

Accepted 20.05.2022

Вортиоксетин: от механизмов действия к клинике

© Н.Н. ПЕТРОВА¹, А.А. МУХИН²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²Компания Х. Лундбек, отдел медицины российского подразделения, Москва, Россия

Резюме

Публикация посвящена анализу масштабного систематического обзора актуальных и практически ориентированных исследований применения вортиоксетина при депрессии за период до 2020 г. Освещаются механизмы мультимодального действия, вопросы эффективности и безопасности применения препарата, в том числе прямого прокогнитивного эффекта, воздействия на ангедонию, тревогу, нарушения сна, анальгетического и противовоспалительного действия. Подчеркивается возрастание эффективности вортиоксетина при повышении дозы до 20 мг/сут. Намечены перспективные направления исследования антидепрессанта.

Ключевые слова: вортиоксетин, механизмы действия, клиническая эффективность, переносимость.

Информация об авторах:

Петрова Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Мухин А.А. — e-mail: aam@lundbeck.com

Автор, ответственный за переписку: Петрова Н.Н. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

Как цитировать:

Петрова Н.Н., Мухин А.А. Вортиоксетин: от механизмов действия к клинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6 вып. 2):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206284>

Mechanisms of action and clinical effects of vortioxetine

© N.N. PETROVA¹, A.A. MUKHIN²

¹Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

²Department of Medicine of H. Lundbeck's Russian division, Moscow, Russia

Abstract

The opinion article is devoted to the analysis of a large-scale comprehensive systematic review of relevant and practically oriented studies of vortioxetine use in depression for the period to 2020. The mechanisms of multimodal action, issues of efficacy and safety of the drug, including direct procognitive effects, effects on anhedonia, anxiety, sleep disorders, analgesic and anti-inflammatory effects are highlighted. An increase in the efficacy of vortioxetine when the dose is increased to 20 mg/day is emphasized. Prospective directions for antidepressant research are outlined.

Keywords: vortioxetine, mechanisms of action, clinical efficacy, tolerability.

Information about the authors:

Petrova N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Mukhin A.A. — e-mail: aam@lundbeck.com

Corresponding author: Petrova N.N. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

To cite this article:

Petrova NN, Mukhin AA. Mechanisms of action and clinical effects of vortioxetine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(6 vyp 2):84–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206284>

Представлен анализ масштабного обзора публикаций, посвященных всестороннему изучению вортиоксетина [1]. Эта недавно вышедшая работа коллектива испанских специалистов позволила обобщить результаты всех наиболее актуальных и практически ориентированных исследований применения вортиоксетина при большом депрессив-

ном расстройстве (БДР) за период до 2020 г. Вортиоксетин широко применяется во всем мире и одобрен для лечения БДР в 83 странах, включая США, Европу, Китай, Японию, Австралию и др. Мультимодальный механизм отличает вортиоксетин от антидепрессантов групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)

и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) со сравнением антидепрессантов друг с другом («head-to-head») установлено, что вортиоксетин является одним из наиболее эффективных и хорошо переносимых вариантов лечения БДР. Кроме того, потенциальные анальгетические и противовоспалительные свойства вортиоксетина, наблюдаемые в доклинических исследованиях, делают его перспективным терапевтическим средством для пациентов с депрессией и сопутствующими расстройствами, например симптомами менопаузы, болевым синдромом, воспалением, метаболическими нарушениями.

Механизмы действия вортиоксетина

Вортиоксетин применяется внутрь 1 раз в день и медленно всасывается с абсолютной биодоступностью 75%, имеет линейную и пропорциональную дозу фармакокинетику. Стабильная концентрация в плазме крови обычно достигается в течение 2 нед после приема. Прием пищи не влияет на всасывание вортиоксетина, отсутствуют фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия препарата с алкоголем. Вортиоксетин метаболизируется путем окисления через изоферменты цитохрома P450 (CYP), главным образом CYP2D6, а также CYP3A4/5, CYP2A6, CYP2C9 и CYP2C19. Его основной неактивный метаболит (Lu AA34443) остается в плазме в течение 72 ч, метаболизируется печенью на 99%. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста, пола, почечной или печеночной дисфункции не требуется [2].

Уникальность мультимодального действия препарата заключается в сочетании ингибирования обратного захвата серотонина (5-НТ) с модуляцией пре- и постсинаптических 5-НТ-рецепторов (агонизм 5-НТ1А-рецептора, частичный агонизм 5-НТ1В-рецептора, антагонизм 5-НТ3-, 5-НТ1D- и 5-НТ7-рецептора). Терапевтические дозы вортиоксетина соответствуют 50–80% блокаде транспортера серотонина (5-НТ) (SERT). Рецепторы 5-НТ3 и SERT заняты при более низких, а рецепторы 5-НТ1В, 5-НТ1А и 5-НТ7 — при более высоких дозах. Вортиоксетин может проявлять антидепрессивную активность путем модуляции нейротрансмиссии в нескольких системах, включая 5-НТ, норадреналин, дофамин, ацетилхолин, гистамин, глутамат и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [3]. Вортиоксетин вызывал антидепрессивноподобные реакции и стимулировал гиппокампальный нейрогенез в модели нарушения ингибирования захвата 5-НТ [4]. Это показало, что влияние вортиоксетина на другие мишени, помимо ингибирования SERT, имеет решающее значение для объяснения его эффективности, о чем свидетельствуют исследования моделей депрессии с использованием прогестерона и триптофана, в которых серотонинергические антидепрессанты оказались неэффективными [5, 6]. Даже не обладая сродством к глутаматным рецепторам, вортиоксетин нивелировал биохимические изменения, вызванные истощением запасов триптофана, включая несколько маркеров глутаматергической активности. Воздействие вортиоксетина на 5-НТ3-рецепторы в ГАМКергических интернейронах может ослаблять тормозной контроль над префронтальными пирамидальными клетками и лежать в основе этих эффектов [7]. Острое введение вортиоксетина (но не флуоксетина или кетамина) транзиторно увеличивало экспрессию нескольких генов, участвующих в нейропластичности

и серотонинергической и глутаматергической нейротрансмиссии в лобной коре крыс [8].

Когнитивная дисфункция при депрессии является не только важным диагностическим признаком, но и одним из наиболее распространенных резидуальных симптомов, усугубляющим последствия заболевания [9, 10]. Полагают, что в основе прокогнитивного эффекта вортиоксетина лежит блокада 5-НТ3-рецепторов. Усиление глутаматергической передачи в префронтальной коре посредством антагонизма 5-НТ3 или 5-НТ7 или агонизма 5-НТ1А и 5-НТ1В, последующие эффекты на другие нейротранмиттерные системы или нейропластичность гиппокампа, вызванные вортиоксетином, участвуют в прокогнитивном действии препарата. Модуляция потока нескольких нейротрансмиттеров, таких как дофамин, норадреналин, ацетилхолин или гистамин, в медиальной лобной коре, а также усиление нейрогенеза и нейротрофических процессов в гиппокампе могут быть механизмами, обуславливающими прокогнитивный эффект вортиоксетина [11].

Фундаментальные исследования вортиоксетина на животных моделях невропатической боли показали выраженный анальгетический эффект препарата в отношении серотонин-индуцированной гипералгезии, связанной с хронической болью и опосредуемой 5-НТ3-рецепторами [12]. Таким образом, вортиоксетин, благодаря мощному антагонизму к 5-НТ3, может быть эффективен у пациентов с невропатической болью, особенно с сопутствующей депрессией. Вортиоксетин может обладать более выраженными противовоспалительными свойствами, чем другие антидепрессанты, оказывая иммуномодулирующее действие за счет влияния на уровень IL-4, экспрессию транскрипционного фактора NF-κB p65, вызывающего провоспалительные и окислительные эффекты [13]. Таким образом, дифференцированное действие на несколько мишеней 5-НТ и способность модулировать широкий спектр нейротрансмиттеров обеспечивает вортиоксетину не только антидепрессивный, но и прокогнитивный эффект, а также перспективные анальгетические и противовоспалительные свойства.

Эффективность и переносимость вортиоксетина

Эффективность вортиоксетина при БДР была доказана во многих краткосрочных (6–8 нед) и долгосрочных (до 52 нед) исследованиях, в которых препарат оценивался в сравнении с плацебо и активными препаратами сравнения, такими как венлафаксин, дулоксетин, агомелатин, эсциталопрам или пароксетин. В отличие от других широко используемых антидепрессантов, чья дозозависимая сила действия является предметом дискуссий, увеличение дозы вортиоксетина связано с повышением эффективности [14]. Вортиоксетин имеет наилучший баланс между эффективностью и переносимостью [15], что позволяет рассматривать его как препарат первой линии для лечения депрессивного расстройства у взрослых. Кроме того, в систематических обзорах показаны преимущества перехода на вортиоксетин с других антидепрессантов в отношении достижения ремиссии и более низких показателей отмены (рис. 1, 2) [16, 17].

Вортиоксетин показал наибольший эффект на психомоторную скорость, исполнительный контроль и когнитивный контроль. Среди всех исследованных антидепрессантов вортиоксетин был единственным препаратом, который вызвал значительные изменения результатов нейрокогни-



Рис. 1. Сравнение разных антидепрессантов (циталопрам, венлафаксин, сертралин, агомелатин) с вортиоксетином по вероятности преждевременного прекращения курса терапии вследствие нежелательных явлений [17].

Fig. 1. Comparison of various antidepressants (citalopram, venlafaxine, sertraline, agomelatine) with vortioxetine on the premature discontinuation rate due to adverse events [17].

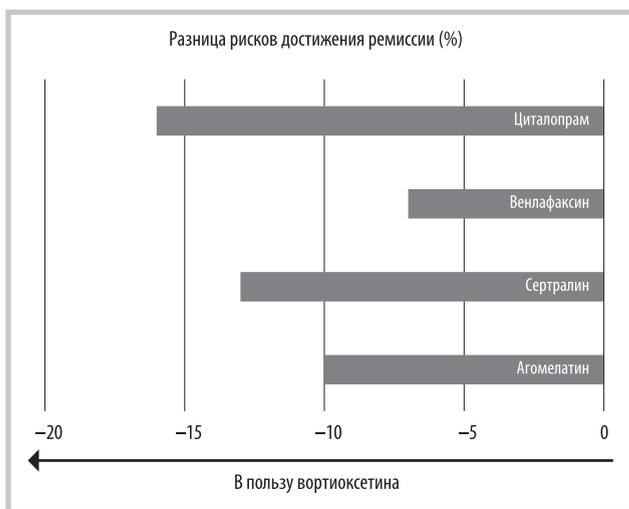


Рис. 2. Сравнение разных антидепрессантов (циталопрам, венлафаксин, сертралин, агомелатин) с вортиоксетином по вероятности достижения ремиссии [17].

Fig. 2. Comparison of various antidepressants (citalopram, venlafaxine, sertraline, agomelatine) with vortioxetine on the remission rate [17].

тивного теста DSST, который объединяет несколько доменов когнитивного функционирования, нарушенных у пациентов с БДР (рис. 3) [18].

Вортиоксетин продемонстрировал прямой прокогнитивный эффект как у пожилых, так и у молодых пациентов с депрессией. В сочетании с когнитивным тренингом вортиоксетин вызвал большее улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо и когнитивным тренингом у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с возрастным когнитивным

снижением без сопутствующей депрессии, причем различия достигли статистической значимости уже на 12-й неделе терапии [19]. В открытом исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера и сопутствующей депрессивной симптоматикой вортиоксетин обнаружил преимущества по сравнению с другими антидепрессантами в отношении как депрессии, так и различных когнитивных доменов [20]. Важно, что когнитивные эффекты вортиоксетина подтверждены объективными методами исследования: количественной электроэнцефалографией (qEEG), функциональной МРТ. Имеются предварительные данные об эффективности вортиоксетина у пациентов с ишемическим инсультом и депрессией легкой и средней степени тяжести [21]. Отмечено, что чем более выраженным было исходное нарушение функционирования, тем больше было функциональное улучшение при применении вортиоксетина. Изменения когнитивного и социального функционирования коррелировали с изменениями производительности труда пациентов. Примечательно, что повышение когнитивных и функциональных возможностей было прямым и независимым от собственно антидепрессивного эффекта [22–24]. Метаанализ данных 9 краткосрочных исследований показал, что в течение 6–8 нед вортиоксетин в дозе 5–20 мг улучшает общее функционирование пациента, а в дозе 10 и 20 мг — общий балл по шкале дезадаптации Шихана (SDS) и качество функциональной ремиссии по сравнению с плацебо [25].

Тщательно исследована эффективность вортиоксетина в области отдельных симптомов депрессии, таких как ангедония, физические симптомы, нарушения сна или суицидальные мысли. Эффективность препарата в отношении ангедонии ассоциирована с прямым благоприятным воздействием на социальное функционирование независимо от глобального антидепрессивного эффекта [26]. Отмечено, что апатия на фоне терапии СИОЗС (чувство отстраненности, уменьшение эмоциональных реакций), не отвечающая на терапию антидепрессантами этой группы и СИОЗСН, эффективно корректируется вортиоксетином [27]. Анергия, соматизированная тревога, головные и прочие боли, инсомния и нарушения аппетита/веса являются распространенными резидуальными симптомами депрессии и хорошо отвечают на терапию вортиоксетином, в том числе у пациентов с высоким уровнем тревоги [28]. Вортиоксетин существенно сокращает среди пациентов с депрессией количество случаев нарушения сна и увеличивает долю хорошо спящих пациентов спустя 8 нед лечения, что коррелирует с общим антидепрессивным эффектом, предсказывает клинический ответ на терапию и сохраняется через 6 мес [29]. Частота бессонницы или сонливости, вызванной лечением, на фоне терапии вортиоксетином намного ниже, чем у антидепрессантов групп СИОЗС и СИОЗСН. Решающее значение для объяснения влияния вортиоксетина на архитектуру сна имеет антагонизм препарата в отношении 5-НТ3-рецепторов, кроме того, блокирующее действие вортиоксетина на 5-НТ7-рецепторы может обеспечить ему дополнительные преимущества по сравнению с СИОЗС. Вортиоксетин не ассоциируется с повышенным риском суицидальных мыслей или суицидального поведения у взрослых пациентов с депрессией [30], эффективен в отношении коморбидных тревожных и депрессивных расстройств [31]. Имеются отдельные указания на возможность применения вортиоксетина в дозе 20 мг/сут у пациентов с коморбидным БДР и социальной тревогой. Ворти-

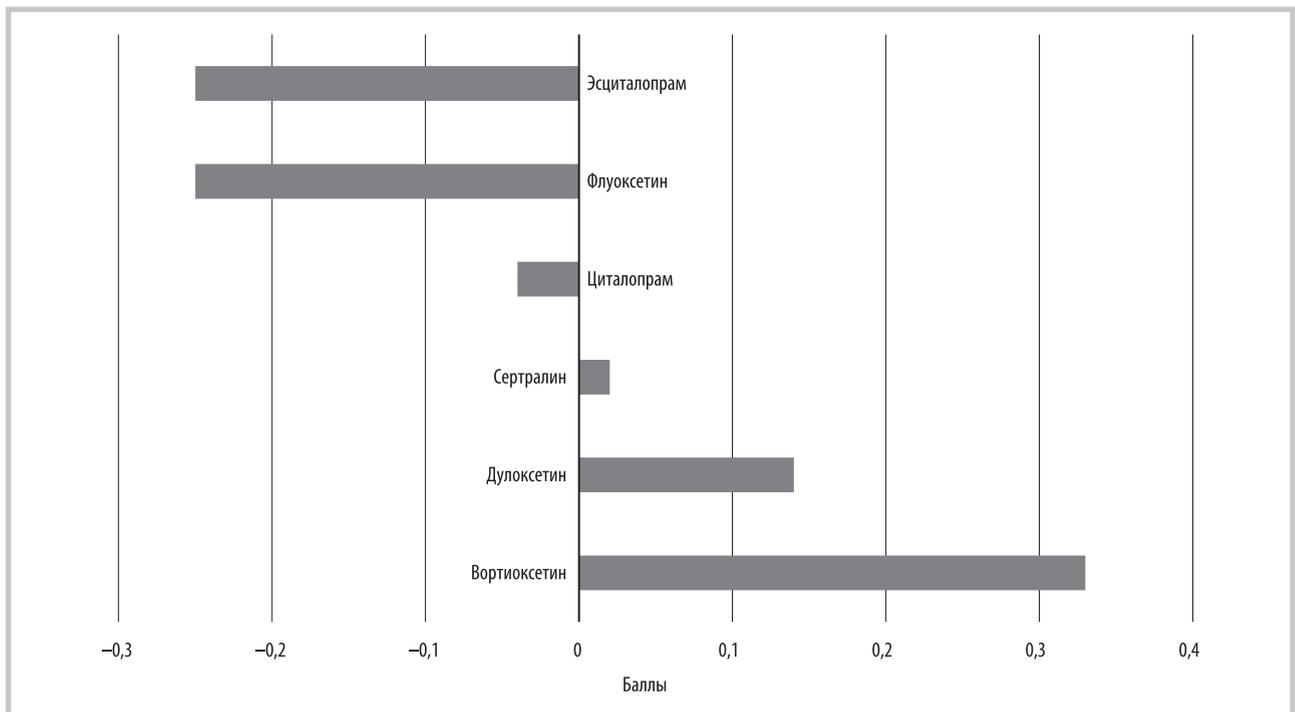


Рис. 3. Сравнение воздействия разных антидепрессантов (эсциталопрам, флуоксетин, циталопрам, сертралин, дулоксетин, вортиоксетин) на когнитивную дисфункцию.

Стандартизированный размер эффекта в сравнении с плацебо. Изменения балла DSST. Адаптировано из Baune BT, et al, 2018 [18].

Fig. 3. Comparison of the effects of various antidepressants (escitalopram, fluoxetine, citalopram, sertraline, duloxetine, vortioxetine) on cognitive dysfunction.

Standardized effect size versus placebo. Changes in the DSST (Digit Symbol Substitution Test) score. Adapted from Baune BT et al, 2018 [18].

оксетин продемонстрировал эффективность в отношении депрессивных симптомов, тревоги и общего функционирования у пациентов с ранней детской или недавней психологической травмой.

Вортиоксетин безопасен и хорошо переносится после употребления алкоголя и может назначаться без ограничений у пациентов с любой степенью печеночной дисфункции, что позволяет применять препарат у пациентов с коморбидной аффективной патологией и расстройством, связанным с употреблением алкоголя, в рамках комплексной терапии. Показатели ремиссии после 6 мес лечения вортиоксетином депрессии у пациентов с алкогольной зависимостью и без нее составили 45,6 и 57,1% соответственно [32]. Анализ данных 1508 пациентов в возрасте от 55 до 88 лет (средний возраст 62,4 года), включенных в 12 плацебо-контролируемых РКИ, показал, что вортиоксетин в дозировках 5–20 мг/сут эффективен и безопасен у пожилых пациентов с депрессией [33]. В открытом исследовании депрессии в перименопаузальный и ранний постменопаузальный периоды обнаружен значительный антидепрессивный ответ на вортиоксетин, со значимым улучшением не только симптомов депрессии, но и тревоги, когнитивных нарушений, а также соматовегетативных симптомов климакса [34].

Небольшое сравнительное исследование пациентов с диабетом 2-го типа с коморбидной умеренной или тяжелой депрессией показало преимущества вортиоксетина (10 мг/сут) по сравнению с сертралином (75 мг/сут) в отношении снижения массы тела, окружности талии, гликозилированного гемоглобина и триглицеридов при сопоставимых показателях ремиссии и уменьшения дистресса, свя-

занного с диабетом [35]. Возможно, этот эффект обусловлен частичным агонизмом вортиоксетина в отношении 5-НТ1В-рецепторов, который может подавлять потребление пищи и улучшать толерантность к глюкозе. Депрессия при болезни Паркинсона связана с быстрым прогрессированием двигательных и когнитивных нарушений. В 3-месячном РКИ продемонстрирована эффективность и безопасность вортиоксетина (10–20 мг/сут) у 150 пациентов с болезнью Паркинсона и сопутствующей депрессией [36]. Вортиоксетин (15 мг/сут) сравнивался с часто назначаемыми антидепрессантами (пароксетин, сертралин, эсциталопрам и дулоксетин) при терапии синдрома жжения во рту, ассоциированного с тревогой и депрессией. Все исследованные антидепрессанты уменьшали боль, тревожные и депрессивные расстройства, но пациенты, получавшие вортиоксетин, продемонстрировали более быстрое улучшение и значительно более высокую частоту терапевтического ответа (96,6%) и ремиссии (83,3%) при хорошей переносимости [37].

Можно констатировать, что эффективность вортиоксетина сочетается с хорошей переносимостью. Побочные эффекты вортиоксетина отличаются от других широко используемых антидепрессантов низкой частотой нарушений сна, сексуальной дисфункции, увеличения веса, сердечно-сосудистых нарушений или преждевременного прекращения терапии. Например, доклинические исследования показали, что агонистическое действие вортиоксетина на 5-НТ1А-рецепторы может противодействовать сексуальным нарушениям, вызванным ингибированием SERT. Безопасность и переносимость вортиоксетина в дозах 10, 15 или 20 мг/сут были продемонстрированы в ряде исследований.

Значимые различия по сравнению с плацебо были выявлены только для тошноты и запоров в метаанализе, оценивающем безопасность 10 мг/сут, и для тошноты и сухости во рту в метаанализе, оценивающем безопасность 20 мг/сут. Частота отмены из-за нежелательных явлений при терапии вортиоксетином в дозе 5—20 мг/сут (4,5—7,1%) была ниже по сравнению с венлафоксином 225 мг/сут (14,2%) и дулоксетином 60 мг/сут (8,8%) [38]. У пациентов, получавших вортиоксетин, не наблюдалось клинически значимых изменений массы тела, частоты сердечных сокращений, артериального давления и клинических лабораторных показателей (включая липиды и холестерин) или кардиограммы, включая интервал QT. В исследованиях, посвященных долгосрочному лечению, новых видов побочных эффектов не возникало, а среднее увеличение веса составило 0,7—0,8 кг. Наиболее частое нежелательное явление при терапии вортиоксетином — легкая или умеренная тошнота — является дозозависимой, обычно носит преходящий характер и возникает в течение 1-й недели лечения. Примерно 10% пациентов, принимавших препарат в дозе 10—20 мг/сут, сообщили о тошноте в конце 6—8-й недели терапии. В некоторых случаях для предотвращения тошноты можно разделить суточную дозу или прибегнуть к сочетанию препарата с другим антагонистом 5-HT₃, например миртазапином. Острое прерывание лечения СИОЗС или СИОЗСН, особенно препаратами с коротким периодом полураспада и высоким потенциалом (венлафаксин, пароксетин), может привести к синдрому «отмены», в то время как резкий обрыв терапии вортиоксетином безопасен вследствие длительного (около 66 ч) периода полувыведения препарата. Анализ экономической эффективности вортиоксетина в сравнении с такими антидепрессантами, как агомелатин, бупропион SR, циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, сертралин и венлафаксин XR, у пациентов с депрессией с неадекватным ответом на предыдущее лечение установил, что вортиоксетин был менее дорогостоящим и более эффективным по сравнению с препаратами сравнения [39]. Таким образом, высокая эффективность вортиоксетина является важным фактором экономии средств при лечении депрессии.

Совместное назначение вортиоксетина не оказывает влияния на фармакокинетику варфарина, рифампицина, флуконазола, диазепала, мидазолама, кофеина, толбутамида, этинилэстрадиола, аспирина, этанола или лития. При комбинации вортиоксетина и бупропиона доза вортиоксетина должна быть снижена вдвое, вортиоксетина и рифампицина — повышена в 3 раза по сравнению с первоначальной дозой. Вортиоксетин является антидепрессантом с меньшим риском нежелательных явлений у пациентов с раком молочной железы, получающих тамоксифен.

Заключение

Обзор J. De Diego-Adeliño и соавт. [1], подробно рассмотренный в настоящей публикации, представляет собой по сути этапную мини-монографию, посвященную антидепрессанту вортиоксетину (торговое название в России — Бринтелликс). В этой обзорной работе, подготовленной большим коллективом испанских специалистов в области психического здоровья, представлены данные как регистрационных исследований, предшествовавших появлению вортиоксетина в клинической практике, так и информация, основанная на пострегистрационных исследованиях

и программах. Известно, что регистрационные клинические исследования психотропных средств в основном отвечают на вопрос, эффективен ли препарат при определенной психической патологии, отличается ли он достоверно от плацебо в положительную сторону, насколько хорошо он переносится, опять же, в сравнении с плацебо, насколько он безопасен и каков профиль его нежелательных явлений. Критерии включения и исключения в таких регистрационных исследованиях (исследования III фазы) обычно сформулированы таким образом, что в исследования, например, антидепрессантов, не входят ряд больных, представленных в обычной клинической практике: с выраженными суицидальными идеями, психотическими симптомами, коморбидной соматической патологией и сопутствующим назначением терапевтических средств. Результаты регистрационных исследований при этом не позволяют в полной мере ответить на вопрос о профиле клинических эффектов антидепрессанта, особенностях его воздействия на отдельные составляющие депрессивного состояния. Пострегистрационные исследования, проводимые, как правило, в первые 3—5 лет после официальной регистрации препарата, как раз и предоставляют научные данные, необходимые для определения места нового антидепрессанта в терапии различных депрессивных состояний, включая депрессию в сочетании с коморбидной патологией.

В данном обзоре особую ценность предоставляет анализ разнообразных данных о так называемом прокогнитивном действии вортиоксетина, т.е. о воздействии препарата на такие нарушения когнитивного функционирования у депрессивных больных, как трудности концентрации и запоминания, ухудшение исполнительных функций, замедление скорости психомоторных реакций. При этом рассматривается воздействие вортиоксетина не только на когнитивную дисфункцию, но и на нарушение социально-трудового функционирования депрессивных больных. Такой подход к оценке препарата объясняется тем фактом, что оценка эффективности антидепрессанта в последние годы включает в себя не только выраженность редукции симптомов (степень симптоматической ремиссии), но и способность препарата уменьшать проявления социальной дезадаптации, возвращать пациента к нормальному функционированию.

Авторы рассматриваемой обзорной работы не только проанализировали данные научных исследований, доказывающих наличие у препарата прокогнитивного потенциала, но и попытались ответить на вопрос, за счет каких особенностей механизма действия вортиоксетин приобрел способность редуцировать когнитивные нарушения у депрессивных больных. Таким ключевым элементом, по данным ряда биологических исследований, является блокада 5-HT₃-рецепторов, которая приводит к усилению глутаматергической передачи с последующим воздействием на другие нейротрансмиттерные системы, приводящим к повышению уровня дофамина, норадреналина, ацетилхолина, т.е. медиаторов, участвующих в регуляции когнитивного функционирования. Воздействие на 5-HT₃ рецепторы является лишь частью мультимодального механизма действия вортиоксетина, в котором сочетается его способность ингибировать обратный захват серотонина, что роднит его с группой СИОЗС, и способность связываться с несколькими типами серотониновых рецепторов (включая и 5-HT₁), что позволяет оказывать, в частности, прокогнитивное действие или приводить к быстрому развитию анти-

депрессивного эффекта. Для практикующих клиницистов несомненный интерес представляют данные о способности вортиоксетина воздействовать на отдельные проявления депрессии — ангедонию, тревогу, нарушения сна и другие симптомы. По профилю клинических эффектов этот препарат может быть отнесен к антидепрессантам сбалансированного действия, он способен редуцировать как апатию, астению, так и тревогу. Помимо этого вывода, для клиницистов важным является указание на то, что при увеличении дозы вортиоксетина до 20 мг/сут, как правило, повышалась его эффективность.

В обзоре приводятся также данные об эффективном применении вортиоксетина при депрессиях, сочетающихся с различными соматическими и неврологическими заболеваниями: диабетом 2-го типа, болезнью Паркинсона, синдромом жжения во рту. К сожалению, авторам обзора были неизвестны российские исследования вортиоксетина при терапии постинсультной депрессии, при лечении постковидной депрессии [21]. Упомянутые зарубежные исследования, равно как и российские публикации, не только указывают на широкие возможности эффективного использования вортиоксетина при депрессиях, сочетающихся с разнообразной соматической и неврологической патологией, но и отчетливо демонстрируют высокий уровень безопасности препарата, благоприятный профиль нежелательных эффектов, минимальный риск возникновения интеракций.

Вортиоксетин считается не только одним из наиболее эффективных, но и хорошо переносимых и безопасных препаратов. Из нежелательных явлений можно отметить лишь преходящую тошноту легкой или умеренной степени выраженности, которая имеет дозозависимый характер. Мета-анализы показали, что частота отмены препарата по причине побочных эффектов значительно ниже для вортиоксетина, чем для сертралина, венлафаксина или бупропиона. Вортиоксетин имеет низкий потенциал лекарственных взаимодействий. Можно осуществлять обрыв терапии при отсутствии симптомов отмены. Вортиоксетин показал более низкую частоту отмены по сравнению с другими антидепрессантами. Длинный период полувыведения вортиоксетина позволяет назначать однократный ежедневный прием, что удобно для пациентов и способствует соблюдению режима лечения. Вортиоксетин предложен как эффективная альтернатива для смены терапии у депрессивных больных с неоптимальным ответом на СИОЗС и СИОЗСН. В целом преимущества вортиоксетина по сравнению с другими антидепрессантами подтверждены с точки зрения эффективности, переносимости и экономической целесообразности. Ожидается, что в будущем будут проведены исследования его потенциального воздействия на другие симптомы и коморбидные заболевания.

Материал подготовлен при поддержке компании «Лундбек».
The material was prepared with the support of Lundbeck.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Diego-Adeliño J, Crespo JM, Mora F, et al. Vortioxetine in major depressive disorder: from mechanisms of action to clinical studies. An updated review. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(5):673-690. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2019705>
- Chen G, Hojer AM, Areberg J, et al. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(6):673-686.
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43-57.
- Nackenoff AG, Simmler LD, Baganz NL, et al. Serotonin transporter-independent actions of the antidepressant vortioxetine as revealed using the SERT Met172 mouse. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8(5):1092-1100.
- Li Y, Raaby KF, Sánchez C, et al. Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats. *Behav Brain Res.* 2013;256:520-528.
- Hlavacova N, Li Y, Pehrson A, et al. Effects of vortioxetine on biomarkers associated with glutamatergic activity in an SSRI insensitive model of depression in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;82:332-338.
- Riga MS, Sánchez C, Celada P, et al. Involvement of 5-HT₃ receptors in the action of vortioxetine in rat brain: focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neuropharmacology.* 2016;108:73-81.
- Du Jardin KG, Müller HK, Sanchez C, et al. A single dose of vortioxetine, but not ketamine or fluoxetine, increases plasticity-related gene expression in the rat frontal cortex. *Eur J Pharmacol.* 2016;786:29-35.
- Bora E, Harrison BJ, Yücel M, et al. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2013;43(10):2017-2026.
- Etkin A, Patenaude B, Song YJ, et al. A cognitive-emotional biomarker for predicting remission with antidepressant medications: a report from the iSPOT-D trial. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(6):1332-1342.
- Bennabi D, Haffen E, Van Waes V. Vortioxetine for cognitive enhancement in major depression: from animal models to clinical research. *Front Psychiatry.* 2019;10:771.
- Zuena AR, Maftai D, Alemà GS, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain.* 2018;14:1744806918808987.
- Fourrier C, Sampson E, Mills NT, et al. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo. *Trials.* 2018;19(1):447.
- Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, et al. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(6):979-993.
- Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: an indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord.* 2016;196:225-233.
- Thase ME, Danchenko N, Brignone M, et al. Comparative evaluation of vortioxetine as a switch therapy in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(8):773-781.
- Brignone M, Diamand F, Painchault C, et al. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):351-366.
- Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(2):97-107.
- Lenze EJ, Stevens A, Waring JD, et al. Augmenting computerized cognitive training with vortioxetine for age-related cognitive decline: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2020;177(6):548-555.
- Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, et al. Treatment Effects of Vortioxetine on Cognitive Functions in Mild Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms: a 12 Month, Open-Label, Observational Study. *J Prev Alzheimers Dis.* 2019;6(3):192-197.
- Стрельникова И.А., Светкина А.А., Минина Ю.Д. и др. Опыт применения вортиоксетина в лечении постинсультной депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(1):45-49.

- Strelnikova IA, Svetkina AA, Minina YuD, et al. Experience with vortioxetine in the treatment of post-stroke depression. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology. Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):45-49. (In Russ).
22. Jacobson W, Zhong W, Nomikos GG, et al. Effects of vortioxetine on functional capacity across different levels of functional impairment in patients with major depressive disorder: a University of California, San Diego Performance-based Skills Assessment (UPSA) analysis. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(1):117-124.
 23. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(10):yw055.
 24. Chokka P, Bougie J, Proulx J, et al. Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: results from the AtWoRC study. *CNS Spectr*. 2019;24(6):616-627.
 25. Florea I, Loft H, Danchenko N, et al. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain Behav*. 2017;7(3):e00622.
 26. Cao B, Park C, Subramaniapillai M, et al. The efficacy of vortioxetine on anhedonia in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:17.
 27. Fagiolini A, Florea I, Loft H, et al. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord*. 2021;283:472-479.
 28. Cronquist MC, Florea I, Lindsten A, et al. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2018;32(10):1086-1097.
 29. Liguori C, Ferini-Strambi L, Izzi F, et al. Preliminary evidence that vortioxetine may improve sleep quality in depressed patients with insomnia: a retrospective questionnaire analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):240-244.
 30. Mahableshwarkar AR, Affinito J, Reines EH, et al. Suicidal ideation and behavior in adults with major depressive disorder treated with vortioxetine: post hoc pooled analyses of randomized, placebo-controlled, short-term and open-label, long-term extension trials. *CNS Spectr*. 2019;14:1-11.
 31. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2016;206:140-150.
 32. Di Nicola M, Pepe M, Panaccione I, et al. Effect of vortioxetine in subjects with major depressive and alcohol use disorders: a 6-month retrospective analysis. *CNS Spectr*. 2022;27(1):73-81. <https://doi.org/10.1017/S109285292000173X>
 33. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, et al. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectr*. 2017;22(4):348-362.
 34. Freeman MP, Cheng LJ, Moustafa D, et al. Vortioxetine for major depressive disorder, vasomotor, and cognitive symptoms associated with the menopausal transition. *Ann Clin Psychiatry*. 2017;29(4):249-257.
 35. Tovilla-Zárate CA, Pérez-Mandujano A, Ramírez-González IR, et al. Vortioxetine versus sertraline in metabolic control, distress and depression in Mexican patients with type 2 diabetes. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):656.
 36. Russo M, Carrarini C, Dono F, et al. Vortioxetine treatment of depression in Parkinson's disease[abstract]. *Mov Disord*. 2019;34(suppl 2). [cited 2021 Dec 20]. <https://www.mdsabstracts.org/abstract/vortioxetine-treatment-of-depression-in-parkinsons-disease>
 37. Adamo D, Pecoraro G, Coppola N, et al. Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: an open-label randomized trial. *Oral Dis*. 2020;27(4):1022-1041.
 38. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol*. 2016;30(3):242-252.131.
 39. Soini E, Hallinen T, Brignone M, et al. Cost-utility analysis of vortioxetine versus agomelatine, bupropion SR, sertraline and venlafaxine XR after treatment switch in major depressive disorder in Finland. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(3):293-302.

Поступила 12.04.2022
 Received 12.04.2022
 Принята к печати 14.04.2022
 Accepted 14.04.2022

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1,1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.

Бринтеллик обладает дозозависимым действием на все симптомы депрессии



RU-BRIN-0047

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата БРИНТЕЛЛИКС

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003422 МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вортиоксетин. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг и 20 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антидепрессант ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых ПРОТИВПОКАЗАНИЯ Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата. Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или с селективными ингибиторами МАО А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены) С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: тяжелая почечная и печеночная недостаточность; мания и гипомания; фармакологически неконтролируемая эпилепсия, судорожные припадки в анамнезе; выраженное суицидальное поведение; цирроз печени; склонность к кровотечениям; одновременный прием с ингибиторами МАО В (селегилином, разагилином); серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; литием, триптофаном; лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный; пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию; препаратами, способными вызвать гипонатриемию; электросудорожная терапия; пожилой возраст. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Режим дозирования Начальная и рекомендуемая доза Бринтелликса у взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг однократно в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг вортиоксетина один раз в сутки или снижена до минимальной дозы 5 мг вортиоксетина один раз в сутки. После полного разрешения симптомов депрессии рекомендуется продолжать лечение в течение, по крайней мере, 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта. ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ Пациенты, получающие лечение вортиоксетином, могут одновременно прекратить прием лекарственного препарата без необходимости постепенного понижения дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ Пожилые пациенты (≥ 65 лет) У пациентов ≥ 65 лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов ≥ 65 лет с применением доз выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»). Ингибиторы цитохрома P450 В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии сильными ингибиторами изофермента СУР2D6 (например, бупропионом, хинодином, флюоксетином, пароксетином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Индукторы цитохрома P450 В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, феноитоном) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Дети и подростки (младше 18 лет) Безопасность и эффективность Бринтелликса у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные по этой группе пациентов нет (см. раздел «Особые указания»). Почечная недостаточность В зависимости от функции почек коррекция дозы не требуется. Печеночная недостаточность Нет необходимости коррекции дозы в зависимости от функции печени СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ Бринтелликс предназначен для приема внутрь. Покрытые пленочной оболочкой таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Сводная характеристика профиля безопасности Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота. Как правило, тошнота имела легкую или умеренную степень тяжести и возникла в первые 2 недели лечения. Реакции в основном были кратковременными и не приводили к прекращению лечения. Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще встречались у женщин, чем у мужчин. Список нежелательных явлений в виде таблицы Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по частоте следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/100); нечасто (от ≥1/1000 до <1/1000); редко (от ≥1/10000 до <1/10000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно*	Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Неизвестно*	Гипонатриемия
Нарушения психики	Часто	Необычные сновидения
	Неизвестно* Неизвестно*	Бессонница Возбуждение, агрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны органов зрения	Неизвестно*	Серотониновый синдром
	Редко	Расширение зрачка, спазмозвитие, развитие острой закрытоугольной глаукомы
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы
	Неизвестно*	Кровянистые (включая кровянистые в кожу, экхимоз, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, вагинальные кровотечения)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея, запор, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, в том числе генерализованный зуд
	Нечасто	Ночные поты
	Неизвестно*	Ангioneвротический отек, крапивница, сыпь

Пожилые пациенты Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки случаи возникновения тошноты и запоров были выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (42% и 15%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4%, соответственно) (см. раздел «Особые указания»). Сексуальная дисфункция В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием АSEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции (ТЭСД) (см. раздел «Фармакологические свойства»). Класс-специфический эффект Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше выявили повышение риска перелома костей у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, обуславливающий такой риск, неизвестен, также как неизвестно относится ли этот риск к приему вортиоксетина Гипонатриемия На фоне применения антидепрессантов с серотонинергическим эффектом (СИОЗС, СИОЗСН) сообщалось о редких случаях возникновения гипонатриемии, вероятно вследствие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Следует проявлять осторожность при применении вортиоксетина у пациентов из групп высокого риска, таких как пожилые пациенты, пациенты с циррозом печени или пациенты, одновременно получающие терапию лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипонатриемию. Следует по возможности отменить вортиоксетин у пациентов с симптоматической гипонатриемией и провести соответствующие медицинские вмешательства, направленные на коррекцию их состояния. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами Бринтелликс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Тем не менее, поскольку отмечались нежелательные реакции, например, головокружение, пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при работе с опасными механизмами особенно в начале лечения вортиоксетином или при изменении его дозы. СРОК ГОДНОСТИ 4 года УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АИТЕК По рецепту врача.

реклама

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ
ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



ООО «ЛУНДБЕК РУС»
107045 г. Москва, Поселный переулок, д.17
тел.: (495) 380 31 97
e-mail: russia@lundbeck.com
www.lundbeck.ru



Лечить больше, чем расстройство настроения!