

Факторы гедонистического баланса в постинфекционном периоде COVID-19 пациентов психиатрического стационара

Катынкин И.Р.¹, Сорокин М.Ю.², Лутова Н.Б.², Шабельник А.В.²

¹ Территориальный центр медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи, Тула, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Инфекция SARS-CoV-2 сопряжена с развитием мотивационно-гедонистических нарушений при постковидном синдроме. Известно, что ангедония связана с высоким риском развития суицидальной идеации, что подчеркивает важность её изучения. **Цель исследования** - определить вероятные клиничко-терапевтические и социо-демографические предикторы выраженной ангедонии, а также установить соотношение ее физических и социальных аспектов у пациентов психиатрического стационара, перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** Вторичный анализ ретроспективных данных 48 человек, проходивших лечение в психиатрическом стационаре. Зафиксированы социо-демографический статус, нейропсихиатрические симптомы, сведения о диагностике и характере течения COVID-19. Для оценки структуры гедонистических нарушений использованы русскоязычные версии пересмотренной шкалы физической ангедонии (RPAS) и опросника выявления социальной ангедонии (RSAS). Сведения о медикаментозной терапии, проводившейся в течение 2 недель до госпитализации и на протяжении текущего стационарного лечения собраны из первичной медицинской документации. Также извлечены показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в качестве показателя системного воспаления и индекс массы тела (ИМТ) - маркер метаболического синдрома. Объективная оценка физиологических функций проведена по вариабельности артериального давления. **Результаты.** Частично подтверждена гипотеза, что ангедония является компонентом постковидного синдрома. Среди терапевтических стратегий купирования отсроченных нейропсихиатрических симптомов, по прошествии большего времени наблюдалось увеличение назначаемых в стационаре доз антидепрессантов. В качестве предикторов развития физической ангедонии - установлены значимые ассоциации с выраженностью социальной ангедонии, полом, приемом антипсихотических препаратов, типом и дозой антидепрессантов, вариабельностью артериального давления. **Заключение.** Продемонстрирован потенциал коррекции ангедонии в рамках постинфекционного периода COVID-19 при выборе рациональной терапевтической стратегии и в частности - современных антидепрессантов, а также при уменьшении явлений сосудистой дисрегуляции.

Ключевые слова: long-COVID, ангедония, тимоаналептики, антипсихотический средства, дизрегуляция сосудистого тонуса.

Информация об авторах:

Катынкин Илья Романович — e-mail: ilya_111198@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2343-4643>

Сорокин Михаил Юрьевич* — e-mail: m.sorokin@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

Лутова Наталия Борисовна — e-mail: lutova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Шабельник Антон Вадимович — e-mail: dr.shabelnik.psy@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5872-7195>

Как цитировать: Катынкин И.Р., Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Шабельник А.В. Факторы гедонистического баланса в постинфекционном периоде COVID-19 пациентов психиатрического стационара. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.

Конфликт интересов: М.Ю. Сорокин М.Ю. является членом редакционной коллегии, Н.Б. Лутова является членом редакционного совета

Factors of hedonistic balance in the post-infection period of COVID-19 in psychiatric inpatients.

Ilya R. Katynkin¹, Mikhail Yu. Sorokin², Natalia B. Lutova², Anton V. Shabelnik²

¹ Territorial center of disaster medicine, emergency and urgent medical care, Tula, Russia

² V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Russia

Research article

Abstract. SARS-CoV-2 infection is associated with the development of motivational-hedonistic disorders in post-COVID syndrome. It is known that anhedonia is associated with a high risk of suicidal ideation, which emphasizes the importance of its study. **The aim** of the study was to determine probable clinical, therapeutic and socio-demographic predictors of severe anhedonia, as well as to establish the ratio of its physical and social aspects in psychiatric inpatients who had COVID-19. **Materials and methods.** Secondary analysis of retrospective data from 48 people treated in a psychiatric hospital. Sociodemographic status, neuropsychiatric symptoms, information on the diagnosis and nature of the course of COVID-19 were recorded. To assess the structure of hedonistic disorders, the Russian-language versions of the Revised Physical Anhedonia Scale (RPAS) and the Social Anhedonia Assessment Questionnaire (RSAS) were used. Information on drug therapy administered during the 2 weeks prior to hospitalization and during current inpatient treatment was collected from primary medical records. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) as an indicator of

systemic inflammation and body mass index (BMI) as a marker of metabolic syndrome were also extracted. An objective assessment of physiological functions was performed based on blood pressure variability. **Results.** The hypothesis that anhedonia is a component of post-COVID syndrome was partially confirmed. Among therapeutic strategies for relieving delayed neuropsychiatric symptoms, an increase in the doses of antidepressants prescribed in the hospital was observed after a longer period of time. Significant associations with the severity of social anhedonia, gender, use of antipsychotic drugs, type and dose of antidepressants, and blood pressure variability were established as predictors of the development of physical anhedonia. **Conclusion.** The potential for correcting anhedonia in the post-infection period of COVID-19 was demonstrated by choosing a rational therapeutic strategy, in particular modern antidepressants, as well as reducing the phenomena of vascular dysregulation.

Keywords: Post Acute COVID-19 Syndrome, Anhedonia, Thymoanaleptics, Antipsychotic Medication, Treatment Effect Heterogeneity, Vasoplegia.

Information about the authors:

Ilya R. Katynkin — e-mail: ilya_111198@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2343-4643>

Mikhail Yu. Sorokin* — e-mail: m.sorokin@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

Natalia B. Lutova — e-mail: lutova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Anton V. Shabelnik — e-mail: dr.shabelnik.psy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5872-7195>

To cite this article: Katynkin IR, Sorokin MYu, Lutova NB, Shabelnik AV. Factors of hedonistic balance in the post-infection period of COVID-19 in psychiatric inpatients. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology... (In Russ.)

Conflict of interest: Mikhail Yu. Sorokin - member of the editorial board, Natalia B. Lutova — member of the editorial council.

***Автор, ответственный за переписку:** Сорокин Михаил Юрьевич- e-mail: m.sorokin@list.ru

Corresponding author: Mikhail Yu. Sorokin - e-mail: m.sorokin@list.ru

Введение. Среди перенесших COVID-19 около половины реконвалисцентов испытывают по меньшей мере один из нейropsychиатрических симптомов постковидного синдрома [32]. Высокая клиническая гетерогенность этого синдрома отмечена в ряде предшествовавших исследований [14], что стало предпосылкой для разработки способов его квази-диагностики с помощью алгоритмов машинного обучения [25]. Показано, что среди развивающихся в рамках постковидного синдрома депрессивных состояний часто фиксируют нарушения мотивации и в частности - дисрегуляцию системы поведенческой активации в

ответ на поощрение [34]. Также с глиозом на уровне базальных ганглиев связывают симптомы моторных и мотивационно-гедонистических нарушений у пациентов с COVID-19 [11]. Другими вероятными патофизиологическими механизмами повреждения системы вознаграждения могут быть эксайтотоксичность и провоспалительные маркеры, ассоциированные с поведенческими нарушениями по типу ангедонии у животных моделей заражения коронавирусами [24]. Последние данные, а также проводившиеся ранее в парадигме RDoC исследования подчёркивают универсальность патогенетических механизмов, лежащих в основе ангедонии: связанных с системным воспалением и потому релевантных не только для постинфекционных состояний, но и более широкого круга эндокринологических, неврологических и психиатрических нозологий [30]. Этим, в частности, можно объяснить и динамику угасания ангедонии в постинфекционном периоде в зависимости от времени, прошедшего после инфицирования [15].

Ангедония характерна для широкого круга психических расстройств и по данным мета-анализа наиболее интенсивна при рекуррентной депрессии, в сравнении с расстройствами шизофренического спектра, аддиктивными и неврологическими заболеваниями [31]. Практическое значение гедонистического баланса принято связывать с исходами терапии психических расстройств, в частности - суицидальными рисками. Не столько представленная в течение жизни ангедония, но её краткосрочная динамика ассоциирована с суицидальной идеацией [13]. Таким образом, вероятность нарастания гедонистических нарушений в постковидном периоде у психиатрического контингента пациентов, независимо от нозологий, может иметь большое клиническое значение. Современные представления о феноменологии ангедонии включают учёт процессов предвосхищения награды и интерес, мотивации и планирования усилий, субъективную значимость награды и ожидания, удовольствие и научение. Считается, что клиническая роль ангедонии наиболее полно может быть оценена в случае многоосевой инструментальной оценки [36]. Поэтому важно расширить знание о показанной недавно в исследовании связи физической ангедонии и постинфекционного состояния у пациентов психиатрического стационара, болевших COVID-19 [1] - через оценку у них альтернативных вариантов гедонистических нарушений.

Ситуация локдауна в России и мире была ассоциирована с психосоциальным стрессом у широких слоёв населения, и, вероятно, могла вызывать существенные личностные изменения [3]. Среди более тонких и специфичных механизмов развития ангедонии обсуждается роль нейрональной дисрегуляции на фоне затяжного стресса, а именно - повышение активности 25-го поля Бродмана (подколенная извилина). Одновременно считается, что антидепрессанты и немедикаментозные методы лечения депрессии понижают активность данного участка коры. [7]. Все это определяет важность изучения вероятной связи

физической и социальной ангедонии в рамках постковидных гедонистических нарушений у получающих разную психотропную терапию пациентов психиатрического стационара.

Оценивая возможную эффективность психофармакологической помощи в отношении постинфекционных нейропсихиатрических симптомов важно учитывать, что основной корпус эмпирических данных о применении психотропного лечения собран в рамках ретроспективных наблюдательных, а не интервенционных контролируемых исследований пациентов с COVID-19. Вместе с тем известно, что дизайн, как и методы оценки (объективные или субъективные), значительно модифицируют результаты медико-биологических исследований, в том числе для ситуации пандемии [12]. С учётом этих ограничений, до настоящего времени не получены консенсусные результаты оценки потенциального влияния психофармакотерапии на течение и прогноз COVID-19. Так наиболее изученный в наблюдательных исследованиях препарат - флувоксамин, чьи протективные эффекты принято связывать с тропностью к σ -рецепторам [27] или свойством ингибирования кислой сфингомиелиназы (FIASMA) [16], не подтвердил эффективности в отношении предотвращения гипоксии и негативных исходов инфекции в сравнительном рандомизированном исследовании с ивермектином и метформином [9]. Также по предотвращению постковидного синдрома метформин превзошёл оба препарата сравнения [8]. В противовес вероятным протективным эффектам психотропной терапии для течения COVID-19, утяжеление апатии и ангедонии может возникать при сочетании транснозологической СИОЗС/СИОЗСН-индуцированной апатии и постковидных нейропсихиатрических нарушений у пациентов с психическими расстройствами [4, 19].

Цель исследования - определить вероятные клиничко-терапевтические, а также социодемографические предикторы отсроченных нейропсихиатрических нарушений в виде выраженной ангедонии в клиническом статусе пациентов психиатрического стационара, перенесших COVID-19, и установить соотношение физической и социальной ангедонии.

Материал исследования. В ретроспективном исследовании представлен вторичный анализ данных 48 человек из доступной выборки - пациентов клиники НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, имевших психические расстройства и проходивших стационарное лечение с февраля по март 2024 года. Критериями включения стали: 1) наличие добровольного информированного согласия; 2) способность обследуемых понять смысл исследования, а также выполнять его процедуры; 3) нахождение на лечении в отделении интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами в связи с обострением; 3) возраст от 18 до 95 лет. Критерии невключения ограничивали участие пациентов: 1) нуждающихся в специализированной медицинской помощи общетерапевтического профиля, в том числе неотложной в связи с остротой текущего состояния; 2) физически ослабленных;

3) с выраженными побочными реакциями на проводимую фармакотерапию. Критерии исключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) выявление критериев невключения в процессе исследования; 3) отсутствие ключевых клинических данных согласно протоколу исследования в медицинской документации. Ретроспективные сведения о статусе заболевания и характере течения COVID-19 были собраны через самоотчёты пациентов согласно индивидуальной регистрационной карте, одобренной к использованию Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (заключение ЭК-И-44/23, сентябрь 2023 года).

Методы исследования. Кроме социо-демографических данных для ретроспективной оценки регистрационная карта содержала перечисление нейropsychиатрических симптомов, по данным литературы типичных для COVID-19 [27], а также сведения о диагностике и тяжести течения новой коронавирусной инфекции, в соответствии с критериями Временных рекомендаций Минздрава. Учитывали тип подтверждения диагноза (ПЦР-тест, заключение компьютерной томографии, не верифицировано) и уровень повышения температуры, длительность периода гипертермии.

Среди параметров, ассоциированных с клинической картиной отсроченного периода COVID-19 и возможным развитием постковидного синдрома, были учтены время, прошедшее после перенесенного инфекционного заболевания, и результаты психометрической объективации уровня ангедонии. Использован способ оценки физической ангедонии (СОФА) - валидированная русскоязычная версия оригинальной Пересмотренной шкалы физической ангедонии (RPAS, Chapman L.J., Chapman J.P., 1970–1980) [2]. Для оценки структуры ангедонических нарушений был также выбран опросник выявления социальной ангедонии RSAS, валидированная русскоязычная версия [5]. Оба альтернативных инструмента оценки ангедонии использованы для расчёта суммарного балла. Кроме того, учитывали случаи клинически значимой выраженности ангедонии. У опросника СОФА линией отсечения служили, согласно методике, 19 баллов. Для опросника RSAS нормативные показатели были установлены в общей популяции, и авторы адаптации указывали на их существенное повышение у психиатрического контингента, поэтому в исследовании применён метод распределения обследованных на группы высокой и низкой социальной ангедонии по медиане, составившей также 19 баллов. Проводили оценку физиологических функций через вариабельность артериального давления, где отдельно рассчитывали разницу между двумя измерениями для систолического и диастолического: положение пациента стоя три минуты после трёх минут лёжа. Психофармакотерапия, предшествовавшая текущей госпитализации как минимум в течение 2 недель, а также проводившееся в стационаре медикаментозное лечение фиксировали из первичной медицинской документации, равно как скорость оседания

эритроцитов (СОЭ) в качестве показателя системного воспаления и индекс массы тела (ИМТ) - маркер метаболического синдрома, поскольку показано, что уровень ИМТ является предиктором психических нарушений [6]. Таким образом, исследование носило не интервенционный характер. По типу получаемой перед госпитализацией фармакотерапии были выделены подгруппы пациентов с приёмом: FIASMA-активных психотропных препаратов; антидепрессантов, воздействующих на σ -рецепторы; серотониновых антидепрессантов (СИОЗС); антипсихотиков-блокаторов дофамина (D2-блокаторы) или дофамина и серотонина (D2/5HT2-блокаторы).

Статистическая обработка данных проведена в свободном программном обеспечении jamovi (Version 2.3). Распределение оценивали по критерию Шапиро-Уилка, а также проводили тест Левена на однородность. В целях единообразия, центральные тенденции представляли медианами с указанием минимального и максимального значений (Me[$\min$; $\max$]), поскольку большинство переменных имели ненормальное распределение или неравные дисперсии в исследуемых подгруппах. С учётом характера выборки для сравнения групп использовали критерии Крускала-Уолиса, Уэлча, Манна-Уитни, χ^2 -Пирсона, а размер эффекта рассчитывали по d-Коэна, бисериально-ранговой корреляции (r.b.c.), V-Крамера - в зависимости от характеристик распределения данных. В корреляционном анализе применяли rho-Спирмена. Сравнение альтернативных моделей биномиальных логистических и линейных регрессий проводили по информационному критерию Акайке (AIC), а также псевдо R^2 -МакФаддена (R^2 McF) и истинный R^2 (соответственно). Уровень статистической погрешности $\alpha=0,05$. Мощность выборки при расчётном размере исследовательских подгрупп в 24 человека и размере наблюдаемого эффекта на уровне 0,8 составила 80%.

Результаты. Общая характеристика исследовательских данных. В исследовании приняли участие 17 мужчин (35,4%) и 31 женщина (64,6%). Всего 33 человека с диагнозом в рубрике F2 МКБ-10 (68,8% выборки) и 15 человек (31,2% выборки), имевших отличные диагнозы, среди которых в рубрике F0 МКБ-10 - 2, F3 МКБ-10 - 7, F4 МКБ-10 - 1, F6 МКБ-10 - 5. Получали образование в период исследования 14 человек (29,2%), работали 16 человек (33,3%), имели инвалидность одной из трёх групп 12 человек (25%), состояли в браке или стабильных отношениях 15 человек (31,2%). Медиана возраста составила 32 года [$\min$ -18; $\max$ -72]. Параметры течения острого периода COVID-19 в выборке пациентов по данным самоотчётов, а также сведения об отсроченном периоде инфекционного заболевания на момент исследования и по данным медицинской документации представлены в таблице 1. На уровне тенденции к значимости выявлена ассоциация длительности острого периода COVID-19 и развития на его фоне нейропсихиатрических нарушений $\chi^2=3.45$; $d(f)=1$; $p=0,06$. На этом

основании была выделена композитная группа по критерию наличия у пациентов любого из этих параметров: группа «неблагоприятного течения».

Таблица 1. Параметры течения острого и отсроченного периода COVID-19

Table 1. Parameters of the course of the acute period and delayed period of the COVID-19

	Центральные тенденции в выборке Me [min; max]	Встречаемость в выборке	Встречаемость объединенного показателя (при наличии)
Коморбидные общетерапевтические заболевания	1 [0; 5]	31 пациентов (64,6%)	
Случаи не подтверждённого COVID-19	-	18 пациентов (37,5%)	
Случаи средне-тяжёлого течения COVID-19	-	17 пациентов (35,4%)	Лабораторно/инструментально подтверждённый COVID-19 30 пациентов (62,5%)
Случаи тяжёлого течения COVID-19	-	13 пациентов (27,1%)	
Длительность гипертермии/вирусовыделения	6 [3; 60] дней	14 пациентов (46,7%) с длительным течением	Неблагоприятное течение 26 пациентов (54,2%)
Нейропсихиатрические нарушения при COVID-19	1 [1; 3] единиц	16 пациентов (33,3%) с нейропсихиатрическими нарушениями	
Суммарный балл опросника RPAS (физическая ангедония)	21 [4; 42] баллов	20 пациентов (41,7%) с высоким уровнем ангедонии	Наличие клинически значимого (высокого) уровня двух видов ангедонии 15 пациентов (32,6%)
Суммарный балл опросника RSAS (социальная ангедония)	19 [9; 35] баллов	24 пациент (52,2%) с высоким уровнем ангедонии	
Количество лет после COVID-19	2 [0,5; 4] лет	-	

Индекс массы тела (ИМТ)	25,8 [18,1; 40,9] кг/м ²	-	
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	9 [2; 36] мм/ч	-	
Доля от максимальной дозы нейролептика при приёме до госпитализации	0,33 [0; 1]	33 (68,8%) пациентов получающих нейролептик	0 препаратов - 6 (12,5%) 1 препарат - 26 (54,2%)
Доля от максимальной дозы антидепрессанта до госпитализации	0,29 [0,08; 0,6]	15 (31,3%) пациентов получающих антидепрессант	2 препарата - 13 (27,1%) 3 препарата - 3 (6,3%)
Доля от максимальной дозы нейролептика во время госпитализации	0,4 [0,13; 1,0]	47 (97,9%) пациентов получающих нейролептик	1 препарат - 16 (34,0%) 2 препарата - 28 (59,6%)
Доля от максимальной дозы антидепрессанта во время госпитализации	0,4 [0,08; 0,75]	13 (27,1%) пациентов получающих антидепрессант	2 препарата - 3 (6,4%)

Корреляционный анализ продемонстрировал значимые взаимосвязи, подтверждающие ассоциацию системного воспаления и предрасположенности к развитию метаболического синдрома по показателям СОЭ и ИМТ соответственно. Проводимая психофармакотерапия (количество препаратов и дозы антидепрессантов) была связана с дисрегуляцией сосудистого тонуса, общесоматической коморбидностью, а также длительностью периода после инфицирования SARS-CoV-2 - эти данные использованы позже для исключения мультиколлинеарности при построении моделей регрессии (см. табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные коэффициенты Спирмена $\rho(rho)$ потенциальных предикторов ангедонии (* $p<0.05$)

Table 2. Spearman's correlation coefficients of potential anhedonia predictors (* $p<0.05$)

	Число лет после COVID-19	Возраст	Коморбидность	Индекс массы тела (ИМТ)	Вариабельность АД (диастолич.)
Индекс массы тела (ИМТ)	0.063 $p=0.803$	0.486 * $p<0.001$	-0.079 $p=0.599$	—	

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	-0.112 p=0.680	0.204 p=0.202	0.001 p=0.996	0.442 * p=0.003	-0.037 p=0.811
Доля от макс. дозы антидепрессанта до госпитализации	0.397 p=0.436	0.198 p=0.516	0.115 p=0.696	0.297 p=0.303	0.622 * p=0.018
Количество принимаемых психофармакологических средств до госпитализации	0.495 * p=0.037	0.173 p=0.251	0.214 p=0.144	0.162 p=0.275	0.040 p=0.787
Доля от макс. дозы антидепрессанта во время госпитализации	0.949 * p=0.014	-0.051 p=0.868	0.576 * p=0.039	0.039 p=0.905	-0.176 p=0.566
Вариабельность АД (систолич.)	0.200 p=0.426	0.052 p=0.732	-0.386 * p=0.007	0.210 p=0.156	0.569 * p<0.001

Интересно, что во всей подгруппе болевших COVID-19, независимо от тяжести его течения, дозы назначавшихся перед текущей психиатрической госпитализацией антипсихотиков были достоверно ниже (Cohen'd=0,735; p=0,03).

Закономерности развития ангедонии и течения COVID-19. Случаи клинически значимого повышения шкальных оценок одновременно и социальной, и физической ангедонии имели малую, не достоверную ассоциацию ($\chi^2=2,33$; d(f)=1; p=0.127) (см. табл. 3). Среди других бинарных переменных с клинически значимым повышением физической ангедонии был ассоциирован пол пациентов ($\chi^2=4.99$; d(f)=1; p=0.025), но не психиатрический диагноз или коморбидность с общетерапевтическими заболеваниями. Чаще выраженную физическую ангедонию имели мужчины.

Таблица 3. Таблицы сопряжения тяжести физической ангедонии (RPAS)

Table 3. Contingency tables of the severity of physical anhedonia (RPAS)

	Социальная ангедония	Пол	Неблагоприятное течение COVID-19
--	---------------------------------	------------	---

Физическая ангедония	Нет	Есть	Муж	Жен	Нет	Да
Нет	13 (28.3 %)	7 (15.2 %)	3 (6.5 %)	17 (37.0 %)	13 (27.1 %)	7 (14.6 %)
Есть	11 (23.9 %)	15 (32.6 %)	12 (26.1 %)	14 (30.4 %)	11 (22.9 %)	17 (35.4 %)
Всего	24 (52.2 %)	22 (47.8 %)	15 (32.6 %)	31 (67.4 %)	24 (50.0 %)	24 (50.0 %)
	100 %		100 %		100 %	

Пациенты, из композитной подгруппы «неблагоприятного течения» COVID-19 по сравнению с легко болевшими или не болевшими, на уровне тенденции ($\chi^2=3.09$; $d(f)=1$; $p=0.079$) чаще имели диагностически значимые уровни физической ангедонии, но не социальной. Таким образом, нахождение пациента в подгруппе «неблагоприятного течения» острого COVID-19 было ассоциировано с более высокими средними баллами ангедонии (для социальной - на уровне значимости $p=0.05$; Cohen's $d=0.486$, для физической - на уровне тенденции $p=0.07$; Cohen's $d=0.445$); а также меньшими дозами назначавшихся до госпитализации антипсихотиков (Cohen's $d=1.05$; $p=0.03$), но без достоверной разницы в дозах антидепрессантов.

Корреляционный анализ выраженности физической ангедонии показал ожидаемую взаимосвязь с социальной ангедонией и также прямую взаимосвязь с дозой антидепрессантов перед госпитализацией, с вариабельностью диастолического артериального давления; отрицательную - с уровнем СОЭ. Для социальной ангедонии значимых корреляций выявлено не было (см. табл. 4).

Таблица 4. Корреляционные коэффициенты Спирмена $\rho(\rho)$ для физической ангедонии (RPAS) и её предикторов (* $p<0.05$)

Table 4. Spearman's correlation coefficients of physical anhedonia (RPAS) and its' predictors (* $p<0.05$)

	Вариабельность АД (диастолич.)	СОЭ	Суммарный балл RPAS
Суммарный балл RPAS	0.288* $p=0.047$	-0.355* $p=0.019$	—
Суммарный балл RSAS	0.216 $p=0.150$	-0.159 $p=0.321$	0.323* $p=0.028$
Доля от max. дозы антидепрессанта до госпитализации	0.622* $p=0.018$	0.164 $p=0.611$	0.596* $p=0.024$

Вариабельность АД (систолич.)	0.569* p<0.001	-0.158 p=0.311	0.279 p=0.055
-------------------------------	----------------	----------------	---------------

Соответственно, пациенты с выраженной физической ангедонией имели достоверно меньшую вариабельность систолического ($p=0.021$; Cohen's $d=-0.6996$), но большую вариабельность диастолического артериального давления ($p=0.010$; Cohen's $d=0.7903$); меньше показатели СОЭ ($p=0.029$; $r.b.c.=0.3925$). Аналогичных закономерностей для социальной ангедонии выявлено не было.

Альтернативные модели прогноза интенсивности ангедонии. Вероятности развития симптомов ангедонии, в том числе в зависимости от вариантов перенесённого COVID-19 у пациентов психиатрического стационара, были оценены в серии моделей регрессионного анализа. В отличие от известной ранее модели, где композитный индекс «неблагоприятного течения» COVID-19 (учитывает либо большую длительность вирусывыделения, либо наличие нейропсихиатрических нарушений) был связан с увеличением физической ангедонии [1], среди полученных в данном исследовании предикторов линейного нарастания физической ангедонии (см. табл. 5) достоверными стали «отсутствие нейропсихиатрических нарушений в остром периоде», а также более высокие дозы антидепрессантов, назначавшиеся пациентам перед госпитализацией ($R^2=0.66$; $AIC=66.1$; $F=6.85$; $df=2(7)$; $p=0.022$). Поправка новой модели на выраженность у пациентов социальной ангедонии, сочетанной с физической (таб. 5б), дополнительно повышала информативность прогноза ($R^2=0.85$; $AIC=59.9$; $F=11.4$; $df=3(6)$; $p=0.007$), где отсутствие социальной ангедонии предсказывало снижение и физической.

Таблица 5. Предикторы модели линейной регрессии для физической ангедонии (RPAS)
Table 5. Predictors of the lineal regression model of physical anhedonia (RPAS)

Предиктор	Вес	Доверительный интервал (CI 95%)		p	Стандарт. оценка	Доверительный интервал (CI 95%)	
		Нижняя	Верхний			Нижняя	Верхний
Константа ^a	-3.79	-22.69	15.1	0.650			
Доля от max. суточной дозы антидепрессанта	60.09	21.54	98.6	0.008	1.25	0.449	2.06

Нейропсихиатрическая отягощенность при COVID-19:

Нет – Есть	13.71	1.20	26.2	0.036	1.71	0.150	3.26
(5б) Коэффициенты альтернативной модели RPAS							
Константа ^a	-9.57	-24.48	5.344	0.168			
Доля от max. суточной дозы антидепрессанта	77.01	44.75	109.266	0.001	1.61	0.933	2.279
Нейропсихиатрическая отягощенность при COVID-19:							
Нет – Есть	21.31	9.86	32.762	0.004	2.65	1.228	4.081
Социальная агедония (RSAS)							
Нет – Да	-8.20	-15.46	-0.942	0.033	-1.02	-1.925	-0.117
(5в) Коэффициенты альтернативной модели RPAS							
Константа ^a	17.856	12.5525	23.160	<.001			
Вариабельность АД (систолич.)	0.261	0.0150	0.508	0.038	0.2771	0.0159	0.5384
Тяжелое течение COVID-19	5.530	0.2128	10.846	0.042	0.5652	0.0217	1.1087
Антипсихотическая терапия (АП) до госпитализации:							
D2 блокатор – без АП	-9.957	-19.0662	-0.847	0.033	-1.0177	-1.9489	-0.0866
D2/5HT2 блокатор – без АП	-0.778	-6.4074	4.852	0.782	-0.0795	-0.6549	0.4960
Антидепрессивная терапия (АД) до госпитализации:							
СИОЗС – без АД	1.087	-6.5893	8.764	0.776	0.1111	-0.6735	0.8958
Не СИОЗС – без АД	8.248	1.3407	15.156	0.020	0.8431	0.1370	1.5492
(5г) Коэффициенты альтернативной модели RPAS							

Константа ^a	23.452	17.6140	29.289	<.001			
Вариабельность АД (диастолич.)	0.331	0.0759	0.586	0.012	0.342	0.0784	0.6056
Пол: Жен – Муж	-5.833	-11.2572	-0.408	0.036	-0.601	-1.1596	-0.0420
Антипсихотическая терапия (АП) до госпитализации:							
D2 блокатор - без АП	- 10.868	-19.4720	-2.264	0.015	-1.119	-2.0057	-0.2332
D2/5HT2 блокатор – без АП	-1.865	-7.2620	3.531	0.489	-0.192	-0.7480	0.3638

Вторая альтернативная модель предсказания физической ангедонии имела меньшую информативность, но по-иному учитывала статус перенесённого COVID-19 и позволила выявить другие достоверные и важные клинически закономерности гедонистического баланса у пациентов психиатрического стационара ($R^2=0.334$; AIC=350; $F=3.59$; $df=6(41)$; $p=0.006$). Повышение физической ангедонии прогнозировали: увеличенная вариабельность систолического артериального давления, согласно композитному показателю - тяжело перенесённый COVID-19, приём антидепрессантов двойного действия или трициклических (в сравнении с отсутствием любых антидепрессантов), а кроме того - снижение физической ангедонии позволял прогнозировать приём типичных антипсихотиков (в сравнении с отсутствием любых антипсихотиков) (см. табл. 5в).

В таблице 5г продемонстрировано, что третья альтернативная модель имела сопоставимую информативность ($R^2=0.332$; AIC=332; $F=5.10$; $df=4(41)$; $p=0.002$), но включала меньшее количество предикторов, где мужской пол пациентов и высокая вариабельность диастолического артериального давления прогнозировали увеличение ожидаемой физической ангедонии, а приём типичных антипсихотиков - вновь был ассоциирован с её снижением.

Предикторами увеличения интенсивности социальной ангедонии стало большее число как клинических, так и демографических переменных ($R^2=0.78$; AIC=225; $F=8.24$; $df=12(28)$; $p<0.001$). Прогнозировать её нарастание у пациентов психиатрического стационара позволял перенесённый COVID-19 и статус пенсионера (в сравнении с работающими пациентами). Линейное снижение ангедонии было ассоциировано с повышением СОЭ, а также диагнозом личностных расстройств (в сравнении с шизофренией), статусом инвалида (в сравнении с

работающими пациентами) и, кроме того, приёмом любых антипсихотиков перед текущей госпитализацией (см. табл. 6).

Таблица 6. Предикторы модели линейной регрессии для социальной ангедонии (RSAS)

Table 6. Predictors of the lineal regression model of social anhedonia (RSAS)

Предиктор	Вес	Доверительный интервал (CI 95%)		p	Стандарт. оценка	Доверительный интервал (CI 95%)	
		Нижняя	Верхний			Нижняя	Верхний
Константа ^a	23.239	19.232	27.2458	< .001			
Заболевание COVID-19	3.306	0.922	5.6897	0.008	0.574	0.160	0.9875
СОЭ	-0.205	-0.354	-0.0560	0.009	-0.286	-0.494	-0.0780
Диагноз по МКБ-10:							
F0 – F2	3.016	-1.990	8.0219	0.227	0.523	-0.345	1.3923
F3 – F2	3.007	-0.690	6.7046	0.107	0.522	-0.120	1.1637
F4 – F2	-12.967	-20.469	-5.4657	0.001	-2.251	-3.553	-0.9487
F6 – F2	-5.375	-10.225	-0.5243	0.031	-0.933	-1.775	-0.0910
Трудовой статус (в сравнении с работающими пациентами):							
Обучающиеся	0.858	-2.371	4.0867	0.591	0.149	-0.412	0.7093
Пенсионеры	8.958	5.695	12.2218	< .001	1.555	0.988	2.1213
Инвалиды	-9.260	-16.391	-2.1294	0.013	-1.607	-2.845	-0.3696
Безработные	-0.887	-4.015	2.2410	0.566	-0.154	-0.697	0.3890
Антипсихотическая терапия (АП) до госпитализации:							
D2 блокатор – без АП	-7.934	-11.882	-3.9856	< .001	-1.377	-2.062	-0.6918
D2/5HT2 блокатор – без АП	-6.029	-8.987	-3.0713	< .001	-1.046	-1.560	-0.5331

Предикторы формирования выраженной ангедонии. С практической точки зрения оценка гедонистического баланса важна не только в количественном, но и качественном измерении: преодоление уровня клинически значимой выраженности физической ангедонии было спрогнозировано в двух биномиальных логистических регрессиях (см. табл. 7). Первая модель подтверждала протективную роль вариабельности систолического артериального давления для риска развития клинически значимой физической ангедонии и терапии антидепрессантами двойного действия или трициклическими и мультимодальными ($R^2McF=0.19$; $AIC=61$; $\chi^2=12.2$; $df=3$; $p=0.007$). Вторая модель позволяла предсказать снижение риска выраженной физической ангедонии при приёме антидепрессантов, не воздействующих на σ -рецепторы, а также на фоне увеличения вариабельности систолического артериального давления ($R^2McF=0.18$; $AIC=61,5$; $\chi^2=11.7$; $df=3$; $p=0.008$).

Table 7. Predictors of the logistic regression model of physical anhedonia (RPAS)

Антидепрессивная терапия (АД) до госпитализации:

(76) Коэффициенты альтернативной модели (RPAS)

Антидепрессивная терапия (АД) до госпитализации:

АД с тропностью к σ-рецепторам – без АД	-1.1589	-3.802	1.4843	0.390	0.314	0.0223	4.412
АД без тропности к σ-рецепторам – без АД	-2.0106	-3.851	-0.1704	0.032	0.134	0.0213	0.843

Противоположные эффекты вариабельности артериального давления для количественных и качественных оценок гедонистического баланса были проанализированы на линейность взаимосвязи исследованных предикторов и физической ангедонии. Их графическое изображение представлено для показателей тонуса сосудов, системного воспаления и доз антидепрессантов, которое наглядно демонстрирует отличия тренда зависимостей для подгрупп пациентов с субклиническим уровнем ангедонии (менее 19 баллов согласно применённому в исследовании критерию) и с клинически значимым уровнем нарушения гедонистического гомеостаза (см. рис. 1).

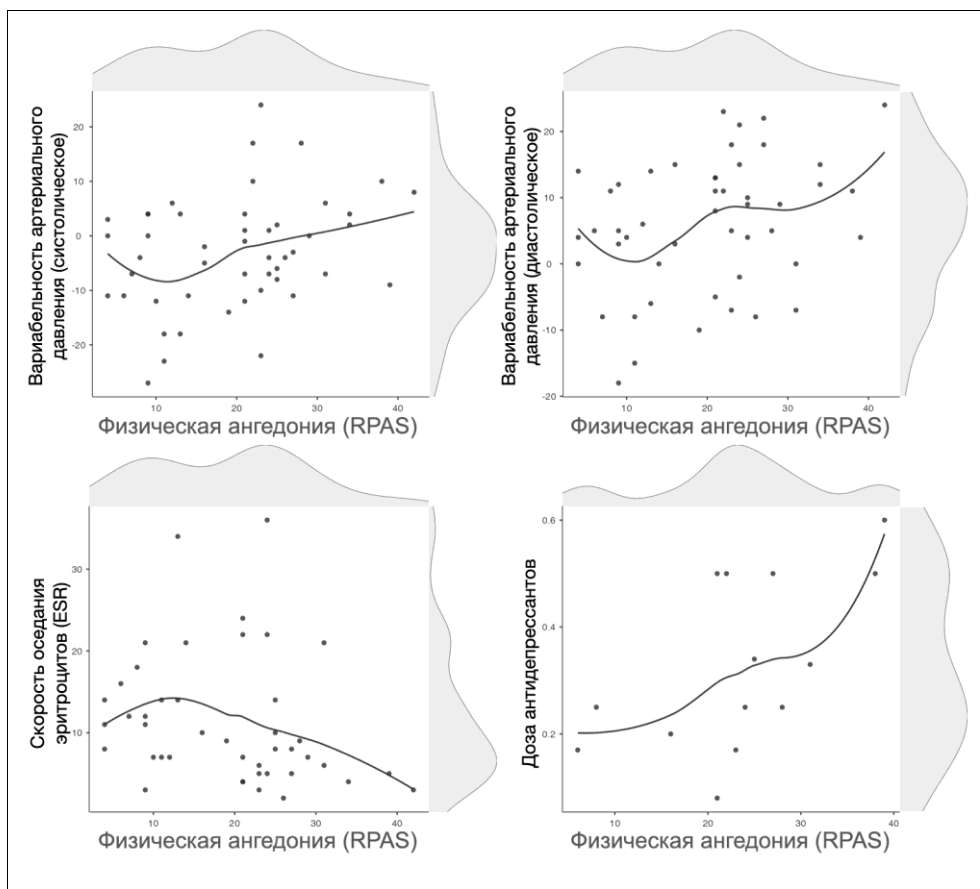


Рис 1. Противоположные эффекты взаимосвязи физической ангедонии и её предикторов при анализе линейности количественных и качественных оценок

Fig 1. The opposite effects of the relationship between physical anhedonia and its' predictors in linearity analysis of quantitative and qualitative assessment of hedonic balance

Обсуждение. Пандемия COVID-19 и после официального её окончания остаётся специфически связана с практиками оказания медицинской помощи - в психиатрии, в частности. Так предположение об ангедонии как проявлении постковидного синдрома у психиатрических пациентов нашло частичное подтверждение. С одной стороны, доказательства клинической целостности вероятного ангедонического типа постковидного синдрома не достаточны: из 44 пациентов, у которых хотя бы один показатель - социальной или физической ангедонии - превосходил диагностический порог, только 15 человек имели превышение сразу двух пороговых значений соответствующих опросников. Однако, клинически значимый уровень социальной ангедонии стал достоверным предиктором физической ангедонии, определяя увеличение последней на 8 баллов по шкале СОФА при популяционной норме в России на уровне 19 баллов. Наряду со статусом по перенесённому COVID-19, системному воспалению, сосудистому тону, а также социально-демографическими характеристиками, типы проводимой в настоящее время фармакотерапии определяли гедонистический баланс в альтернативных моделях регрессионного анализа.

Результаты натуралистического исследования показывают, что с увеличением числа лет, прошедших после инфицирования пациентов коронавирусом, количество психотропных препаратов, одновременно назначаемых им для приёма, а также суточные дозы антидепрессантов в этих схемах повышаются. Напротив, дозы назначенных антипсихотиков - снижаются. Важно, что эти выявленные среди небольшого числа респондентов закономерности имеют существенные размеры эффектов (от 0,5 до 0,95) и эмпирически демонстрируют удовлетворительную мощность исследованной выборки. Они согласуются с рядом международных данных об увеличении частоты назначений антидепрессантов в Испании [21], а также назначаемой психотропной терапии у детей/подростков Франции [33], пожилых жителей Норвегии [17], в общей популяции Австралии, США и Швеции [18, 28, 35]. Кроме времени, прошедшего после инфекции, проведённое исследование выявило второй фактор существенного снижения назначаемых доз антипсихотиков с еще большим размером эффекта (1,05): у тех из переболевших COVID-19 пациентов, кто составил композитную группу «неблагоприятного течения» (по выраженности острых нейропсихиатрических нарушений или длительному инфекционному процессу). Полученные результаты отражают сложность алгоритмов принятия врачами клинических решений.

Паттерны использования психотропной терапии важны для клинической практики, поскольку антидепрессивная и антипсихотическая терапия являлись значимым предиктором

для двух изученных вариантов ангедонии (социальной и физической). Ранее в литературе были отмечены повышенные риски назначения антидепрессантов в постинфекционном периоде для случаев более тяжёлого течения COVID-19, но не в связи с отдельными нейропсихиатрическими симптомами [26]. Среди предикторов физической ангедонии «дозы антидепрессанта» или «тип антидепрессивной терапии» оказались значимыми в четырёх из пяти альтернативных моделей регрессии. Антипсихотики стали предикторами физической ангедонии в двух моделях, а также позволяли прогнозировать интенсивность социальной ангедонии.

Линейное нарастание физической ангедонии при увеличении доз принимаемых антидепрессантов может иметь 2 объяснения. Более интенсивная тимоаналептическая терапия обычно назначается пациентам с более тяжелой симптоматикой депрессии и, вероятно, значительной ангедонией. По данным современных исследований до 90% случаев депрессии сопровождаются нарушениями гедонистического баланса [10]. С другой стороны, широко известны случаи индуцированной антидепрессантами апатии и эмоционального уплощения, что преимущественно связывают с назначением препаратов группы СИОЗС [4]. Результаты исследования позволяют говорить об отсутствии значимого влияния того, воздействует ли используемый в постинфекционном периоде антидепрессант на σ -рецепторы или ингибирование кислой сфингомиелиназы у пациентов психиатрического стационара. Однако, прогнозирование интенсивности физической ангедонии оправдано не только в связи с назначаемыми дозами тимоаналептической терапии, но с поправкой на фармакодинамический профиль выбираемого антидепрессанта [20], поскольку селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в отличие от мультисеротониновых и мультимодальных препаратов были связаны с рисками увеличения физической ангедонии. Стоит также дифференцированно учитывать риски для общей интенсивности ангедонии и преодоления порога её клинически значимой выраженности. Здесь вновь антидепрессанты мультисеротонинового и мультимодального механизмов действия (не СИОЗС) были протективным фактором для риска преодоления диагностического порога физической ангедонии. Эти данные хорошо согласуются с результатами многочисленных исследований об эффективности вортиоксетина и несколько меньшим числом подтверждений воздействия на ангедонию агомелатина и венлафаксина [22, 23].

Вторичный анализ данных подтвердил результат опубликованного ранее первичного анализа - об отсутствии ассоциации между острыми нейропсихиатрическими нарушениями при COVID-19 и отсроченными - в виде ангедонии [1]. При прогнозе развития физической ангедонии подтверждена роль вариабельности артериального давления: как систолического,

так и диастолического, что подчёркивает функциональную значимость микроциркуляторного русла и его поражений при сопутствующих системно-воспалительных процессах.

Ограничением исследования, в частности связанным с ролью антипсихотиков для прогноза физической и социальной ангедонии, может быть преобладание в выборке пациентов с расстройствами шизофренического спектра. У них ожидаемое со снижением дофаминовой нейротрансмиссии нарастание гедонистического дефицита, вероятно, маскировалось тем, что на фоне антипсихотической терапии уменьшалось влияние продуктивной симптоматики на формирование вторичной негативной, также проявляющейся часто в виде ангедонии. Отдельным ограничением для интерпретации полученных данных являются низкие показатели информативности некоторых альтернативных моделей регрессии в диапазоне объяснения 18-33% дисперсии наблюдаемых результатов. Это, тем не менее, не снижает значимости результатов по определению общего перечня предикторов физической ангедонии, вес которых в порядке убывания может быть представлен порядком: антипсихотики и статус перенесённого COVID-19, дозы антидепрессантов и пол пациентов, вариабельность артериального давления и типы антидепрессантов.

Заключение. Ангедония как транснозологический, но не специфичный и один из наиболее распространённых в медицине симптомов, в рамках постинфекционного периода COVID-19 у пациентов с психическими расстройствами может быть значительно скорректирован: помимо немодифицируемых факторов - при выборе врачами оптимальной стратегии психофармакотерапии и при уменьшении явлений сосудистой дисрегуляции.

Литература/ References

1. Лутова Н.Б., Незнанов Н.Г., Шабельник А.В., Герасимчук Е.С., Бочарова М.О., Сорокин М.Ю. Ангедония в структуре постковидного синдрома у пациентов психиатрического стационара: вероятная роль ожирения, системного воспаления, сосудистой дисрегуляции и общетерапевтической коморбидности. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2024;58(4-2):100-110. Lutova NB, Neznanov NG, Shabelnik AV, Gerasimchuk ES, Bocharova MO, Sorokin MYu. Anhedonia in the structure of post-COVID syndrome in psychiatric inpatients: the probable role of obesity, systemic inflammation, vascular dysregulation and general therapeutic comorbidity. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2024;58(4-2):100-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1031>
2. Лутова Н.Б., Хобейш М.А., Макаревич О.В., Бочарова М.О., Герасимчук Е.С., Сорокин М.Ю. Адаптация и валидация шкалы физической ангедонии (Revised Physical

- Anhedonia Scale): психометрические свойства русскоязычной методики. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024;4:25–34.
- Lutova NB, Khobeysh MA, Makarevich OV, Bocharova MO, Gerasimchuk ES, Sorokin MYu. Adaptation and validation of the Physical Anhedonia Scale (Revised Physical Anhedonia Scale): psychometric properties of the Russian-speaking methodology. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2024;4:25–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.62202/2075-1761-2024-26-4-25-34>
3. Незнанов Н.Г., Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю., Мазо Г.Э., Хобейш М.А., Макаревич О.В. и др. Нарциссическая регуляция личности в период пандемии COVID-19 у жителей России. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023;25(3):4-10.
Neznanov NG, Lutova NB, Sorokin MYu, Mazo GE, Khobeysh MA, Makarevich OV, et al. Narcissistic personality regulation among residents of Russian Federation during the COVID-19 pandemic. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya 2023;25(3):4-10. (In Russ.).
 4. Петелин Д.С., Гамирова А.Н., Воскресенская О.Н., Волель Б.А. СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):51-53.
Petelin DS, Gamirova AN, Voskresenskaya ON, Volel BA. SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2022;14(4):51-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-51-53>
 5. Рычкова О.В., Холмогорова А.Б. Адаптация методики диагностики социальной ангедонии (RSAS) на российской выборке. Консультативная психология и психотерапия. 2016;24(4):62-96.
Rychkova OV, Kholmogorova AB. Adaptation of Revised Social Anhedonia Scale (RSAS) on Russian Sample. Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya. 2016;24(4):62-96. (In Russ.). <https://doi.org/10.17759/cpp20162404004>.
 6. Amin V, Flores C, Flores-Lagunes A. The impact of BMI on mental health: Further evidence from genetic markers. Econ Hum Biol. 2020;38:100895. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2020.100895>
 7. Arnsten AFT, Joyce MKP, Roberts AC. The Aversive Lens: Stress effects on the prefrontal-cingulate cortical pathways that regulate emotion. Neurosci Biobehav Rev. 2023;145:105000. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.105000>
 8. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, Puskarich MA, Cohen K, et al. COVID-OUT Study Team. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind,

- parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(10):1119-1129. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00299-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00299-2)
9. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. COVID-OUT Trial Team. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(7):599-610. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662>
 10. Buckner JD, Joiner TE Jr, Pettit JW, Lewinsohn PM, Schmidt NB. Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2008;159(1-2):25-30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.05.010>.
 11. Braga J, Lepra M, Kish SJ, Rusjan PM, Nasser Z, Verhoeff N, et al. Neuroinflammation After COVID-19 With Persistent Depressive and Cognitive Symptoms. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(8):787-795. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1321>
 12. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
 13. Darquennes G, Wacquier B, Loas G, Hein M. Suicidal Ideations in Major Depressed Subjects: Role of the Temporal Dynamics of Anhedonia. *Brain Sci.* 2023;13(7):1065. <https://doi.org/10.3390/brainsci13071065>
 14. Ejalonibu H, Amah A, Aburub A, Kumar P, Frederick DE, Groot G. A review of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) for characterizing Long COVID (LC)-merits, gaps, and recommendations. *J Patient Rep Outcomes.* 2024;8(1):101. <https://doi.org/10.1186/s41687-024-00773-1>
 15. El Sayed S, Shokry D, Gomaa SM. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021;41(1):50-55. <https://doi.org/10.1002/npr2.12154>
 16. Hoertel N, Rezaei K, Sánchez-Rico M, Delgado-Álvarez A, Kornhuber J, Gulbins E, et al. Medications modulating the acid sphingomyelinase/ceramide system and 28-day mortality among patients with SARS-COV-2: An observational study. *Pharmaceuticals.* 2023;16(8):1107. <https://doi.org/10.3390/ph16081107>
 17. Ibsen TL, Zotcheva E, Bergh S, Gerritsen D, Livingston G, Lurås H, et al. A longitudinal cohort study on dispensed analgesic and psychotropic medications in older adults before, during, and after the COVID-19 pandemic: the HUNT study. *BMC Geriatr.* 2025;25(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12877-025-05745-8>.
 18. Kibret GD, Kamalakkannan A, Thomas J, Sezgin G, Hardie RA, Pont L, et al. Patient demographics and psychotropic medication prescribing in Australian general practices: pre-

- and during COVID-19 pandemic. *J Prim Health Care*. 2024;16(4):325-331. <https://doi.org/10.1071/HC23168>.
19. Masdrakis VG, Markianos M, Baldwin DS. Apathy associated with antidepressant drugs: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr*. 2023;35(4):189-204. <https://doi.org/10.1017/neu.2023.6>
 20. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):470-82. <https://doi.org/10.1002/hup.2424>
 21. Martinez-Cengotitabengoa M, Sanchez-Martinez M, Sanchez-Martinez A, Long-Martinez D, Dunford D, Revuelta P, et al. B. New Antidepressant Prescriptions Before, During, and After the COVID-19 Pandemic: Sex and Age Differences in a Population-Based Ecological Study. *Healthcare*. 2025;13(5):502. <https://doi.org/10.3390/healthcare13050502>
 22. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):487-91. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825d6c25>. PMID: 22722509.
 23. McIntyre RS, Loft H, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:575-585. <https://doi.org/10.2147/NDT.S296451>
 24. Pimenta J, Da Silva Oliveira B, Lima ALD, Machado CA, De Souza Barbosa Lacerda L, Rossi L, et al. A suitable model to investigate acute neurological consequences of coronavirus infection. *Inflamm Res*. 2023;72(10-11):2073-2088. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01798-w>.
 25. Pfaff ER, Girvin AT, Bennett TD, Bhatia A, Brooks IM, Deer RR, et al. N3C Consortium. Identifying who has long COVID in the USA: a machine learning approach using N3C data. *Lancet Digit Health*. 2022;4(7):e532-e541. [https://doi.org/10.1016/S2589-7507\(22\)00048-6](https://doi.org/10.1016/S2589-7507(22)00048-6)
 26. Rosolen V, Castriotta L, Driutti M, Albert U, Barbone F, Castelpietra G. Association between previous SARs-CoV-2 infection and new prescription of antidepressant drugs: a case-control study in Friuli Venezia Giulia region, Italy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024:1-8. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01846-4>
 27. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic

- review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
28. Sanborn M, Ali MM, Creedon TB. National trends in psychotropic medication prescribing before and during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*. 2023;325:115248. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115248>.
29. Sidky H, Hansen KA, Girvin AT, Hotaling N, Michael SG, Gersing K, Sahner DK; N3C consortium. Assessing the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in the prevention of post-acute sequelae of COVID-19. *Comput Struct Biotechnol J*. 2024;24:115-125. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.12.045>
30. Swardfager W, Rosenblat JD, Benlamri M, McIntyre RS. Mapping inflammation onto mood: Inflammatory mediators of anhedonia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:148-66. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.017>
31. Trostheim M, Eikemo M, Meir R, Hansen I, Paul E, Kroll SL, Garland EL, Leknes S. Assessment of Anhedonia in Adults With and Without Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2013233. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13233>
32. Taher MK, Salzman T, Banal A, Morissette K, Domingo FR, Cheung AM, et al. Global prevalence of post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2025;45(6):307-308. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.45.6.06>. Erratum for: *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2025;45(3):112-138. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.45.3.02>.
33. Valtuille Z, Acquaviva E, Trebossen V, Ouldali N, Bourmaud A, Sclison S, Gomez A, et al. Psychotropic Medication Prescribing for Children and Adolescents After the Onset of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e247965. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7965>.
34. West J, Kwan ATH, Teopiz KM, Guo Z, Le GH, Badulescu S, et al. Impact of depressive symptoms on motivation in persons with post-COVID-19 condition. *CNS Spectr*. 2024;29(6):665-669. <https://doi.org/10.1017/S1092852924000440>
35. Wolfschlag M, Grudet C, Håkansson A. Impact of the COVID-19 Pandemic on the General Mental Health in Sweden: No Observed Changes in the Dispensed Amount of Common Psychotropic Medications in the Region of Scania. *Front Psychiatry*. 2021;12:731297. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.731297>.
36. Wang S, Leri F, Rizvi SJ. Clinical and Preclinical Assessments of Anhedonia in Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;58:3-21. https://doi.org/10.1007/7854_2022_318.

Благодарность: Бобрик Дарье Владимировне за помощь в оформлении рукописи.

Acknowledgments: To Darya Vladimirovna Bobrik for help in preparing the manuscript.

Сведения об авторах:

Катынкин Илья Романович — врач-психиатр Государственного учреждения здравоохранения Тульской области «Территориальный центр медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи», 300045, Тульская область, г. Тула, ул. Оборонная, д. 114а.
E-mail: ilya_111198@mail.ru

Сорокин Михаил Юрьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств, учёный секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. E-mail: m.sorokin@list.ru

Лутова Наталия Борисовна — д.м.н., главный научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств, руководителя Института клинической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. E-mail: lutova@mail.ru

Шабельник Антон Вадимович - аспирант отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. E-mail: dr.shabelnik.psy@mail.ru