



ISSN 2313-7053 (print)

ISSN 2713-055X (online)

**ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ
ПСИХОЛОГИИ ИМЕНИ
В.М. БЕХТЕРЕВА**



**V.M. BEKHTEREV REVIEW
OF PSYCHIATRY AND MEDICAL
PSYCHOLOGY**

**Том 58 № 4-2 (2024)
Vol 58 № 4-2 (2024)**

Журнал основан в 1896 г. В.М. Бехтеревым
The journal was founded in 1896 V.M. Bekhterev

Ранквилон

ИННОВАЦИОННЫЙ И СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ НЕВРАСТЕНИИ И РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ^{1,2}

ПРЕПАРАТ НОВОГО КЛАССА, БЛОКАТОР ХОЛЕЦИСТОКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТРОВ^{1,2}

- Устраняет ощущение тревоги, страха и раздражительности^{1,2}
- Уменьшает симптомы астении^{1,2}
- Снижает проявление соматических и вегетативных компонентов тревоги^{1,2}
- Уменьшает или устраняет обусловленные тревожным напряжением когнитивную дисфункцию и нарушения ночного сна^{1,2}
- Не вызывает миорелаксантного действия, лекарственной зависимости и синдрома отмены^{1,2}

Способ применения¹:



по 2 таблетки



3 раза в день



РЕКЛАМА

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранквилон® ЛП-№(004206)-(РГ-РУ). 2. Каравоева Т. А., Крупицкий Е. М., Баринов А. Н., Колик Л. Г., с соавт. Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III. «Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева». Т 58 №4-2- 2024.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

**ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева**

Т. 58, № 4-2, 2024

V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Главный редактор

Н.Г.Незнанов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: spbinstb@bekhterev.ru
<https://bekhterev.ru/about/administration/neznanov-nikolaj-grigorevich/>

Заместители главного редактора

Е.М. Крупицкий, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: kruenator@gmail.com

А.О. Кибитов, доктор медицинских наук, руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: druggen@mail.ru

В.А. Михайлов, д.м.н., руководитель отдела нейропсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

E-mail: vladmikh@yandex.ru

Ответственный секретарь

И.В. Макаров, д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ E-mail: ppsy@list.ru

Редакционная коллегия

В.В. Бочаров, канд.псих.н., доцент, руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

А.В. Васильева, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

Л.Н. Горобец, д.м.н., профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии «ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

Т.А. Караваяева, д.м.н., доцент, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

В.Л. Козловский, д.м.н., научный руководитель отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор, руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации психических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

Editor-in-Chief

Nikolay G. Neznanov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: spbinstb@bekhterev.ru
<https://bekhterev.ru/about/administration/neznanov-nikolaj-grigorevich/>

Deputy Editors-in-Chief

Evgeny M. Krupitsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Head of Addictology Department, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF, E-mail: kruenator@gmail.com

Alexander O. Kibitov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Genomics of Mental Disorder of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named V.M. Bekhterev" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, RF E-mail: druggen@mail.ru

Vladimir A. Mikhailov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuropsychiatry, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: vladmikh@yandex.ru

Executive Secretary

Igor V. Makarov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Child Psychiatry, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF E-mail: ppsy@list.ru

Editorial Board

Victor V. Bocharov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Anna V. Vasilyeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher of the Department of Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Ludmila N. Gorobets, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychoneuroendocrinology, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Tatyana A. Karavaeva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Vladimir L. Kozlovsky, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Director of the Department of Clinical and Experimental Research of New Psychotropic Drugs, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Alexander P. Kotsyubinsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Biopsychosocial Rehabilitation of the Mentally Ill FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neu-

центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

Г.Э.Мазо, д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

С.Н. Мосолов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела терапии психических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

А.Б. Шмуклер, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

О.Ю. Щелкова, д.псих.н., профессор, профессор исполняющий обязанности заведующего кафедрой медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

В.М. Ялтонский, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, РФ

Редакционный совет

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

С.А. Алтынбеков, д.н.м., профессор, руководитель института дополнительного профессионального образования НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

М. Аммон, д.псих.н., профессор, президент немецкой академии психоанализа, г. Берлин, Германия

Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, г. Томск, РФ

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

В.Д. Вид, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

А.Ю. Егоров, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии (ИЭФБ РАН) им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, РФ

С.Н. Ениколопов, к.псих.н., доцент, руководитель отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ

Х. Кассинов, Почетный профессор психологии Университет Хофстра, Нью-Йорк, США

В.Н. Краснов, д.м.н., профессор, руководитель Отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, РФ

О.В. Лиманкин, д.м.н., заслуженный работник здравоохранения РФ, главный врач Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург, РФ

rology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Galina E. Mazo, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Innovative Scientific Development of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Sergey N. Mosolov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Therapy of Mental Diseases of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Alexander B. Shmukler, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Research of the FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Olga Yu.Schelkova, Prof. Dr. of Sci. (Psychol.), Professor Acting Head of the Department of Medical Psychology and Psychophysiology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Vladimir M. Yaltonsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Psychology, Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimova Ministry of Health of Russia Moscow, RF

Editorial Council

Yuri A. Aleksandrovsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member RAS, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Border Psychiatry National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Sagat A. Altynbekov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of Additional Professional Education, NAO KazNMU named after S. D. Asfendiyarova, Almaty, Kazakhstan

Maria Ammon, Dr. of Sci. (Psychol.), Professor, President of the German Academy of Psychoanalysis, Berlin, Germany

Nikolay A. Bokhan, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Scientific Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Center, Tomsk, RF

Ludwig I. Wasserman, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, RF

Ludwig D. Vid, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Integrative Pharmacopsychotherapy of Patients with Mental Disorders, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Alexey Yu. Egorov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurophysiology and Pathology of Behavior at the Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, RF

Sergey N. Enikolopov, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Mental Health, Moscow, RF

Howard Kassino, Honorary Dr. of Sci. (Psychol.), Professor of Psychology, Hofstra University, New York, USA

Valery N. Krasnov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Research in Psychiatry, MNIIP — branch of the FSBI NMITs PN im. V.P. Serbian «Ministry of Health of Russia, Moscow, RF

Oleg V. Limankin, Dr. of Sci. (Med.), Distinguished Health Worker of the Russian Federation, Chief Physician of the St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko, St. Petersburg, RF

Н.Б. Лутова, д.м.н., руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

В.В. Макаров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психотерапии и сексологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

В.Э. Пашковский, д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

Ю.В. Попов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ

В.А. Розанов, д.м.н., профессор, профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

П.И. Сидоров, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, РФ

А.Г. Соловьев, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, РФ

А.Г. Софронов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный врач психиатрической больницы № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург, РФ

Е.В. Снедков, д.м.н., врач-психиатр, Санкт-Петербургское ГКУЗ «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, РФ

С. Тиано, профессор, Тель-Авивский университет, г. Тель-Авив, Израиль

Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, РФ

С.В. Цыцарев, профессор, Университет Хофстра, Нью-Йорк, США

Е. Чкония, д.м.н., профессор психиатрии Тбилисского государственного университета, Тбилиси, Грузия

А.В. Шаболтас, д.псих.н., заведующий кафедрой психологии здоровья и отклоняющегося поведения, декан факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

В.К. Шамрей, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, РФ

К.К. Яхин, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Республика Татарстан, РФ

Natalya B. Lutova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Integrative Pharmacopsychotherapy of Mental Disorders, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Victor V. Makarov, Prof. Dr. of Sci.(Med.), Head of the Department of Psychotherapy and Sexology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, RF

Vladimir E. Pashkovsky, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Department of Psychiatry and Addiction, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Natalia N. Petrova, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry and Narcology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Yuri V. Popov Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Treatment of Mental Disorders in Young People, FSBI National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, RF

Vsevolod .A. Rozanov, Prof.Dr.of Sci.(Med.) Professor at the Chair of Health Psychology and Deviant Behavior St.Petersburg State University, St.Petersburg, RF

Pavel I. Sidorov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the FSBE Institution of Higher Education of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, RF

Andrey G. Soloviev, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry and Clinical Psychology of the FSBE Institution of Higher Education of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, RF

Alexander G. Sofronov, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician of the Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, St. Petersburg, RF

Evgeny V. Snedkov, Dr. of Sci. (Med.), psychiatrist, St. Petersburg State Public Health Institution «St. Nicholas the Wonderworker», St. Petersburg, RF

Sam Tianio, Professor Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Boris D. Tsygankov, Prof. Dr. of Sci.(Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, FSBE Institution of Higher Education of the Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov Moscow, RF

Sergey V. Tsytsarev, Professor Hofstra University, New York, USA

Eka Chkonია, Dr. of Sci.(Med.), Professor of Psychiatry, Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

Alla V. Shabolтas, Prof. Dr. of Sci. (Psychol.), Head of the Department of Health Psychology and Abnormal Behavior, Dean of the Faculty of Psychology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, RF

Vladislav K. Shamrey, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry, FSBE Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov St. Petersburg, RF

Kausar K. Yakhin, Prof. Dr. of Sci. (Med.), Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Republic of Tatarstan, RF

ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva

Журнал основан в 1896 г. В.М. Бехтеревым

История переименований:

Обозрение психиатрии, неврологии и рефлексологии им. В.М. Бехтерева 1928–1930 г.

Обозрение психиатрии, неврологии и рефлексологии 1926–1928 г.

Обозрение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии 1896–1918 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия, E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Одно из старейших медицинских изданий России, связанное с именем его основателя — выдающегося отечественного ученого академика Владимира Михайловича Бехтерева. Традиционно журнал освещает не только проблемы психиатрии, но и всех смежных дисциплин — психотерапии, медицинской психологии, наркологии, неврологии, нейрофизиологии. В журнале публикуются работы как ученых, так и специалистов-практиков в указанных областях.

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (*Российский индекс научного цитирования*)

ISSN 2313-7053 (print), ISSN 2713-055X (online), DOI: 10.31363/2313-7053

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

Журнал индексируется в Российском индексе научного цитирования (www.elibrary.ru)

Журнал участвует в проекте CrossRef. Все статьи рецензируются

Журнал выходит 4 раза в год.

Адрес редакции: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Россия,
тел. +7 (812) 412-72-53, E-mail: ppsy@list.ru

Подписной индекс в Объединенном каталоге Пресса России 70232
В интернет-каталоге Пресса rf.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, оформление, 2023
Все права защищены

Контент распространяется под лицензией CC-BY-NC-SA
(CC Attribution — Noncommercial — Share Alike)

(«С указанием авторства — Некоммерческая — С сохранением условий»).

Для использования в других случаях необходимо разрешение редакции.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах,
установленных рекламной политикой журнала

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»,
располагающейся по адресу: <https://www.bekhterevreview.com/>.

Редакция предпринимает все установленные законом меры
для публикации правомерной и корректной рекламы

Издатель: Издательский дом «Арс меденти». г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179
E-mail: amedendi@mail.ru

Типография «Акрос», г. Санкт-Петербург, ул. Самойлова д.5, 192102
Тираж 1000 экз. Цена свободная. Подписано к печати 20.12.2024 г.

V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

The journal was founded in 1896. V.M. Bekhterev

Renaming History:

Review of psychiatry, neurology and reflexology named after V.M. Bekhtereva 1928–1930.

Review of psychiatry, neurology and reflexology 1926–1928

Review of psychiatry, neurology and experimental psychology 1896–1918

Founder: Federal State Budgetary Institution

"V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology"

Ministry of Health of the Russian Federation

st. Bekhtereva, d. 3, St. Petersburg, 192019, Russia, E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

One of the oldest medical publications in Russia, associated with the name of its founder — an outstanding domestic scientist academician Vladimir Mikhailovich Bekhterev. Traditionally, the journal covers not only the problems of psychiatry, but also all related disciplines — psychotherapy, medical psychology, narcology, neurology, neurophysiology. The journal publishes the work of both scientists and practitioners in these areas

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications with the State Press Committee of the Russian Federation. Certificate of registration PI № ФС 77-48985

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

ISSN 2313-7053 (print), ISSN 2713-055X (online), DOI: 10.31363/2313-7053

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

The journal is in the Russian Scientific Citation Index (www.elibrary.ru)

The journal is member CrossRef

Issued 4 times a year.

The articles are reviewed

Address of Editorial Department: 3 Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019, Russia,
tel. +7 (812) 412-72-53, E-mail: ppsy@list.ru

Subscription index in the Combined catalogue Press of Russia 70232

In the online catalog Press pφ.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

© FGBU «NMIC PN named after V.M. Bekhtereva"

Ministry of Health of Russia, design, 2023

All rights reserved.

Content is distributed under license CC-BY-NC-SA

(CC Attribution — Noncommercial — Share Alike)

For other cases, permission from the editors is required.

The editors are responsible for placing advertising materials within the limits established by the advertising policy of the journal

"Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev",
located at: <https://www.bekhterevreview.com/>.

The editors take all measures established by law to publish lawful and correct advertising

Publisher: Publishing House «Ars Medenti.» St. Petersburg, 191119, a/i 179

E-mail: amedendi@mail.ru

Printing house «Akros», St. Petersburg, st. Samoilova 5, 192102

SCIENTIFIC REVIEWS

- Inflammation as a link between depression and metabolic syndrome** 8
Aleksandra P. Gorbunova, Grigory V. Rukavishnikov, Galina E. Mazo
- Oxidative stress and metabolic syndrome in Alzheimer's disease: the search for a relationship** 20
Natalia M. Zalutskaya, Elena E. Dubinina, Natalia A. Gomzyakova, Konstantin V. Yushchin, Nikolai G. Neznanov
- The Problem of Assessing the Extent of Somatic Comorbidity in Patients with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases, and Type II Diabetes Mellitus** 29
Makeenko Vladislava E., Shumskaia Diana S., Kibitov Alexander O.
- Comorbidity of depression and metabolic syndrome: on the question of causal or associative connections** 39
Natalia N. Petrova, Natalia V. Semenova, Larisa V. Malyshko
- Metabolic syndrome in adolescents with mental disorders: diagnostics, prevention and treatment** 47
Tatyana I. Prusova, Olga V. Lepik, Dmitry N. Kosterin, Yulia A. Yakovleva, Mikhail Yu. Popov

RESEARCH

- Psychological characteristics of the microsial environment as predictors of remission among patients with depressive and anxiety neurotic disorders** 65
Victor V. Bocharov, Alexandra M. Shishkova, Elena A. Dubinina, Tatiana A. Karavaeva, Diana A. Starunskaya, Yulia S. Chernay, Dmitry M. Saraykin, Anastasia Yu. Vinnikova
- Efficacy and safety of Ranquilon® in the therapy of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorder: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase 3 clinical trial** 78
Tatiana A. Karavayeva, Evgeny M. Krupitsky, Alexey N. Barinov, Larisa G. Kolik, Konstantin A. Ishchenko, Kristina K. Khacheva
- Anhedonia in the structure of post-COVID syndrome in psychiatric inpatients: the probable role of obesity, systemic inflammation, vascular dysregulation and general therapeutic comorbidity** 100
Natalia B. Lutova, Nikolai G. Neznanov, Anton V. Shabelnik, Ekaterina S. Gerasimchuk, Maria O. Bocharova, Mikhail Yu. Sorokin
- The study of risk factors for osteoporosis with prolonged use of anticonvulsants: intermediate results** 111
Natalia A. Sivakova, Irina V. Abramova, Irina Yu. Trukhina, Varvara P. Rybasova, Natalia I. Shova, Evgeny D. Kasyanov, Larisa V. Lukina, Vladimir A. Mikhailov, Galina E. Mazo
- Clinical, psychopathological and neurobiological aspects of affective disorders in children and adolescents with epilepsy** 123
Yulia A. Yakovleva

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Воспаление как связующее звено между депрессией и метаболическим синдромом <i>Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э.</i>	8
Окислительный стресс и метаболический синдром при болезни Альцгеймера: поиски взаимосвязи <i>Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Гомзякова Н.А., Ющин К.В., Незнанов Н.</i>	20
Проблема оценки уровня соматической коморбидности у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет II типа <i>Макеенко В.Е., Шумская Д.С., Кибитов А.О.</i>	29
Коморбидность депрессии и метаболического синдрома: к вопросу о каузальных или ассоциативных связях <i>Петрова Н.Н., Семенова Н.В., Мальшико Л.В.</i>	39
Метаболический синдром у подростков с психическими расстройствами: вопросы диагностики, профилактики и коррекции <i>Прусова Т.И., Лепик О.В., Костерин Д.Н., Яковлева Ю.А., Попов М.Ю.</i>	47
ИССЛЕДОВАНИЯ	
Психологические характеристики микросоциального окружения как предикторы ремиссии у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами <i>Бочаров В.В., Шишкова А.М., Дубинина Е.А., Караваева Т.А., Старунская Д.А., Черная Ю.С., Сарайкин Д.М., Винникова А. Ю.</i>	65
Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III <i>Караваева Т.А., Крупицкий Е.М., Баринов А.Н., Колик Л.Г., Ищенко К.А., Хачева К.К.</i>	78
Ангедония в структуре постковидного синдрома у пациентов психиатрического стационара: вероятная роль ожирения, системного воспаления, сосудистой дисрегуляции и общетерапевтической коморбидности <i>Лутова Н.Б., Незнанов Н.Г., Шабельник А.В., Герасимчук Е.С., Бочарова М.О., Сорокин М.Ю</i>	100
Изучение факторов риска развития остеопороза при длительном приеме антиконвульсантов: промежуточные результаты <i>Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Шова Н.И., Касьянов Е.Д., Лукина Л.В., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.</i>	111
Клинико-психопатологические и нейробиологические аспекты аффективных расстройств у детей и подростков с эпилепсией <i>Яковлева Ю.А</i>	123

Воспаление как связующее звено между депрессией и метаболическим синдромом

Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э.

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

Обзорная статья

Резюме. Депрессия вносит основной вклад в общее глобальное бремя болезней, в том числе, и по причине повышенного риска развития широкого круга сопутствующей соматической патологии — высокий процент смертности психиатрических пациентов обусловлен физическими заболеваниями, преимущественно сердечно-сосудистыми (ССЗ). Одним из факторов риска развития ССЗ и частым коморбидным депрессии состоянием является метаболический синдром (МС). Целью данного обзора является систематизация данных о взаимосвязи МС и депрессии, в частности, за счет общих патогенетических механизмов — системного воспаления. В статье поднимается вопрос использования гематологических коэффициентов системного воспаления (ГКСВ) в диагностике как МС, так и аффективной патологии, а также приводятся данные о новых комбинированных показателях, включающих клеточное звено и показатели липидограммы.

К последним относятся соотношения лимфоцитов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, LHR), нейтрофилов/ЛПВП (Neutrophil To High-Density Lipoprotein Ratio, NHR), тромбоцитов/ЛПВП (Platelet To High-Density Lipoprotein Ratio, PHR) и моноцитов/ЛПВП (Monocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, MHR). Понимание связи между гематологическими коэффициентами и метаболическим синдромом у пациентов с депрессией может помочь в выявлении лиц с высоким риском его развития и определении своевременных профилактических мер. Различные клинические испытания и проведенные исследования указывают на связь между гематологическими параметрами и метаболическим синдромом, однако, вопрос выбора наиболее эффективных коэффициентов остается открытым. Дальнейшее изучение проблемы может помочь выявить потенциальные риски коморбидных нарушений и проводить своевременные профилактические мероприятия.

Ключевые слова: метаболический синдром, гематологический коэффициент, клеточное соотношение, депрессия, воспаление, биомаркер.

Информация об авторах

Горбунова Александра Петровна* — e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Рукавишников Григорий Викторович — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Мазо Галина Элевна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Воспаление как связующее звено между депрессией и метаболическим синдромом. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4(2):8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1005>.

Конфликт интересов: Г.Э. Мазо является членом редакционной коллегии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ) 2024 0012.

Inflammation as a link between depression and metabolic syndrome

Aleksandra P. Gorbunova, Grigory V. Rukavishnikov, Galina E. Mazo
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Review article

Summary. Depression makes a major contribution to the overall global burden of disease, including the increased risk of a wide range of concomitant somatic pathology. A high percentage of mortality in psychiatric patients is attributed to physical diseases, mainly cardiovascular (CVD). Metabolic syndrome (MetS) is one of the risk factors for both the CVD and a frequent comorbid depression. The purpose of this review is to systematize data on the relationship between MetS and depression, in particular, on the shared pathogenetic mechanisms as systemic inflammation. The manuscript evaluates the issue of the use of hematological indices of systemic inflammation (HISIs) in the diagnosis of both MetS and affective pathology, and also provides data on new combined indicators, including the cellular link and lipidogram parameters. The latter include the ratios of lymphocytes and high-density lipoproteins (HDL) (Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, LHR), neutrophils/HDL (Neutrophil To High-Density Lipoprotein Ratio, NHR), platelets/HDL (Platelet To High-Density Lipoprotein Ratio, PHR) and monocytes/HDL (Monocyte To High Density Lipoprotein Ratio, MHR). Understanding the relationship between hematological indices and metabolic syndrome in patients with depression can help identify individuals at high risk and identify timely preventive measures. Various clinical trials and studies indicate a link between hematological parameters and metabolic syndrome, but the question of choosing the most effective coefficients remains open. Further study of the problem can help identify potential risks of comorbid disorders and perform adequate preventive strategies.

Key words: metabolic syndrome, hematological indices, cellular ratio, depression, inflammation, biomarkers.

Information about the authors

Aleksandra P. Gorbunova* — e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>
Grigory V. Rukavishnikov — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>
Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Mazo GE. Inflammation as a link between depression and metabolic syndrome. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4(2):8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1005>. (In Russ.)

Conflict of interest: Galina E. Mazo member of the editorial board.

The study was carried out within the framework of the state assignment of V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2026. (XSOZ) 2024 0012.

Депрессия является ведущей причиной инвалидности и вносит основной вклад в общее глобальное бремя болезней [87] в том числе и по причине повышенного риска развития широкого круга соматических заболеваний [7], таких как сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические заболевания, сахарный диабет и другие эндокринологические заболевания, которые в свою очередь ассоциированы с повышенным уровнем смертности [26].

Около 60% повышенной смертности, наблюдаемой у психиатрических пациентов, обусловлено сопутствующими физическими заболеваниями, преимущественно сердечно-сосудистыми [81]. Одним из факторов риска развития ССЗ и частым коморбидным депрессии состоянием является метаболический синдром (МС). Концепция метаболического синдрома была предложена G. Reaven еще в 1988 г. под названием Syndrome X [61], а официально сформулирована ВОЗ — в 1998 г. [60]. Распространенность метаболического синдрома неуклонно увеличивается во всем мире [68], и в последние годы он стал одной из главных проблем общественного здравоохранения.

По оценкам специалистов, к 2030 году до 57,8 % взрослого населения планеты будут страдать от избыточного веса или ожирения — основных компонентов МС [25].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о связи депрессии и метаболических нарушений. Так, распространенность метаболического синдрома в общей популяции составляет 13-15%. По данным Всемирной организации здравоохранения, метаболический синдром среди европейского населения выявляется у 15,7% мужчин и 14,2% женщин в возрасте от 30 до 89 лет [32]. В группе пациентов, страдающих депрессией, проявления метаболического синдрома встречается чаще. Так, среди людей, которые перенесли хотя бы один эпизод депрессии, распространенность метаболического синдрома оставляет 36% [31], а у пациентов, которые в течение 6 лет страдают депрессией, увеличивается до 58% [1]. И напротив — риск депрессии повышается у людей с ожирением и метаболическими нарушениями, например, гипертонией, дислипидемией, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) или резистентностью к инсулину (в отличие, в частности, от людей с

ожирением и нормальным метаболизмом, имеющих меньший риск возникновения депрессии) [54]. Необходимо отметить, что в популяции пациентов, у которых диагностировано не менее трех компонентов метаболического синдрома, до 61,5% выявляется депрессивная симптоматика [6, 69], что значительно превышает распространенность депрессии в общей популяции.

Имеются научные публикации, где выявлена связь депрессии и отдельных компонентов метаболического синдрома, таких как накопление висцерального жира [12], повышение уровня глюкозы [84], гипертензия [21, 67] и дислипидемии [65]. Генетические исследования также подтверждают связь между МС и психическими расстройствами. К белкам, участвующим в контроле энергетического обмена, относятся рецептор инсулина (CD220), переносчик глюкозы 1 (GLUT1), белок CD36, контролирует усвоение жира клетками и может быть вовлечен в этиологию МС [48], и PPAR, контролирующей метаболизм жира в клетках организма [49]. В современных работах было выявлено нарушение между экспрессией рецептора инсулина в моноцитах и физиологической чувствительностью к инсулину при шизофрении, а измененная экспрессия рецептора инсулина была ассоциирована с полигенными шкалами риска шизофрении [42]. Однако для аффективных расстройств аналогичных исследований не проводилось. L Del Bosque-Plata и соавт. исследовали роль гена TCF7L2 в развитии депрессивного расстройства (major depressive disorder, MDD), сахарного диабета 2 типа (СД2) и их коморбидности, чем продемонстрировали взаимовлияние между СД2 и MDD [22]. Помимо этого, было обнаружено, что мутации рецептора 5-HT_{2C} предрасполагают к ожирению [59], а также связаны с аффективными расстройствами [43]. Аналогичную связь с расстройствами настроения демонстрируют мутации рецепторов меланокортина, играющих роль в адаптации метаболизма млекопитающих к сезонным изменениям в поставках пищи [71].

Ряд работ рассматривает воспалительные процессы как потенциальный связующий элемент между депрессией и метаболическими нарушениями, однако, имеющиеся на данный момент исследования для отдельных воспалительных и метаболических показателей, как правило, показывают вариабельные и неоднозначные результаты. Разработка эффективного метода исследования недорогих и легкодоступных биомаркеров, позволяющих предсказать диагноз депрессии на ранних стадиях и оценить риск ее развития, представляется важной и актуальной задачей.

Депрессия, метаболический синдром и воспаление

Патофизиологические механизмы формирования депрессии представляют каскад сложных биологических процессов, в которых важнейшими являются нейроиммунная дисфункция и воспаление [4, 5, 15]. С учетом роли воспалительно-

го компонента для оценки риска формирования и прогноза течения депрессии изучаются такие маркеры как сывороточные цитокины [30], СРБ [35], липопротеины высокой плотности [80]. Также растет число сведений о возможности применения с этой целью показателей клинического анализа крови (нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII, количество тромбоцитов x количество нейтрофилов / лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI, количество нейтрофилов x количество моноцитов / лимфоцитов)) [2], включая лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты.

Метаболический синдром также тесно ассоциирован с воспалительными процессами. С временных позиций его определяют как совокупность коррелирующих метаболических факторов риска, которые предрасполагают индивида к развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа [29]. Предложены стандартные диагностические критерии, которые помогут исследовать эти факторы риска в клинических условиях: МС определяется абдоминальным ожирением, повышением систолического и диастолического артериального давления (АД), снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови и повышением уровня глюкозы. Международная диабетическая федерация (IDF), рассматривая основные критерии МС, заявила, что именно абдоминальное ожирение является обязательным его компонентом и тесно связано с другими элементами данной патологии [9]. МС ассоциируется с субклиническим воспалением, которое может усугублять развитие и прогноз ССЗ [62], а повышение уровня маркеров воспаления также тесно коррелирует с центральным ожирением.

Исследования показали, что повышенное количество нейтрофилов и общее количество лейкоцитов потенциально связано с дисметаболизмом, вызванным ожирением, как в экспериментах на животных, так и на людях [10]. Ожирение, определяемое по индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии, было связано с воспалением [23]. Исследования показали, что висцеральная жировая ткань создает субклиническое хроническое воспалительное состояние [27] путем выработки цитокинов, включая интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), которые способствуют хроническому воспалительному состоянию, стимулируя выработку лейкоцитов [24]. Исследования также показали, что висцеральная жировая ткань действует как эндокринный орган, нарушая нормальный гормональный гомеостаз и тем самым способствуя развитию инсулинорезистентности [39], которая способствует повышению вязкости крови, создает протромботическое состояние и увеличивает выброс провоспалительных цитокинов, что способствует повышению риска ССЗ и

СД2. Окружность талии была увеличена при повышенном уровне лейкоцитов и NLR, что позволяет предположить, что окружность талии может быть использована в качестве параметра оценки количества лейкоцитов или NLR [82].

В других работах у субъектов с ожирением был значимо повышен уровень NLR по сравнению со здоровым контролем, а повышенный NLR, рассматриваемый как маркер воспаления, был независимым предиктором развития диабета 2 типа и его осложнений у субъектов с ожирением [38, 89]. Кроме того, было обнаружено, что более чем у 30 % людей с метаболическим синдромом были повышены уровни СРБ (38,8 %) или NLR (30,2 %) [75].

При этом, несмотря на доказанную роль иммунных клеток крови в патогенезе МС, данных о возможностях использования расчетных гематологических воспалительных коэффициентов в его диагностике представлено мало.

Из неспецифических маркеров воспаления как СРБ, так и клеточный коэффициент NLR служат индикаторами, которые легко измеряются и служат независимыми предикторами развития и метаболического синдрома, и ССЗ [63]. Показатели абдоминального ожирения показали сильную положительную корреляцию с СРБ не только в здоровой популяции, но и в популяции с метаболическим синдромом [56].

Другие компоненты метаболического синдрома также значительно повышают уровень как СРБ, так и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) [73, 88]. Дислипидемия также положительно коррелирует с повышением уровня СРБ в плазме крови [76]. Имеются данные о связи дислипидемии с повышением уровня эозинофилов. Liu и соавт., 2023 [45] провели масштабное исследование, охватившее более 10 000 участников в течение 10 лет, результаты которого показали, что высокое количество эозинофилов ассоциируется с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня ЛПВП, однако в проведенном систематическом обзоре [51] эти данные не нашли подтверждения.

В указанном выше крупном метаанализе (более 160 000 участников из 63 исследований) изучались взаимосвязи между общим и дифференцированным количеством лейкоцитов у пациентов с метаболическим синдромом [51]. Полученные результаты показали, что уровень общего количества лейкоцитов, количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, базофилов и NLR были значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой. При этом не было значительных различий в количестве эозинофилов и MLR между пациентами с метаболическим синдромом и без него, а как наиболее информативный показатель авторы выделяют NLR. Подтверждением этого стало исследование Liu и соавт., 2019 [46], которое показало, что у пациентов с ССЗ NLR значительно выше, чем у пациентов без ССЗ, а также что пациенты с ССЗ, отвечающие всем 5 критериям МС, имели

более высокий показатель NLR, чем пациенты, отвечающие только 3 из 5 клинических критериев. Это дало возможность авторам предположить, что NLR является важным биомаркером не только для определения наличия синдрома, но и для прогнозирования его тяжести.

Также косвенно взаимосвязь тяжести МС и значений ГКСВ была подтверждена в исследовании Mehmet Kadri Akboga и соавт, 2016. В данной работе была обнаружена градуированная взаимосвязь между увеличением количества компонентов МС и PLR, а PLR положительно коррелировал с уровнем СРБ. При сравнении групп с МС и без него были выявлены значительно более высокие уровни PLR и СРБ у первых. При многофакторном регрессионном анализе PLR, СРБ и возраст оставались независимыми предикторами наличия МС [8].

В младшей возрастной группе свою диагностическую ценность продемонстрировал коэффициент SII (чувствительность 0.83 и специфичность 0.63) при сравнении групп детей с ожирением (медианный возраст 13 (IQR: 11–15) лет) с МС и без него. Кроме того, SII был положительно связан с биомаркерами кардиометаболического риска (индексом инсулинорезистентности, уровнями ЛПВП и холестерина, не входящего в состав ЛПВП) [57].

Коэффициенты воспаления с использованием ЛПВП

В связи с наличием ассоциации процессов воспаления и нарушения липидного обмена помимо уже описанных выше ГКСВ, были выделены и другие соотношения, потенциально обладающие свойствами маркеров воспаления. К ним относятся соотношения лимфоцитов/ЛПВП (Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, LHR) [14], нейтрофилов/ЛПВП (Neutrophil To High-Density Lipoprotein Ratio, NHR) [33], тромбоцитов/ЛПВП [36] (Platelet To High-Density Lipoprotein Ratio, PHR) и моноцитов/ЛПВП (Monocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, MHR) [47].

Имеются данные об увеличении LHR по мере увеличения числа факторов риска МС [14]. На основании анализа ROC-кривой авторы показали, что LHR имеет более высокую прогностическую ценность для МС, чем общее количество лимфоцитов и уровень ЦРБ.

Данные иранского исследования показывают, что LHR обладает лучшими диагностическими характеристиками, чем соотношения высокочувствительного СРБ к ЛПВП и высокочувствительного СРБ к лимфоцитам: LHR, как и прочие, был достоверно выше в группе с МС, чем без него, однако по результатам бинарной логистической регрессии, после корректировки на множественные факторы, только LHR оставался независимым фактором наличия МС как среди мужчин, так и среди женщин. Анализ ROC-кривой также показал, что LHR имел более высокую прогностическую ценность для МС как у мужчин, так и у женщин [40].

Лонгитюдное исследование с участием 1194 человек в Китае показало, что LHR может быть эффективным предиктором недавно диагностированного МС и превосходит прогностическую ценность соотношения тромбоцитов и лимфоцитов после 4,66 года наблюдения [90].

Jalal I. и соавт. в своей работе продемонстрировали, что после корректировки на ожирение только PHR было значимо увеличено при МС и возрастало по мере тяжести МС. Также значение коэффициента PHR коррелировало со всеми кардиометаболическими характеристиками МС, высокочувствительным СРБ, резистентностью к инсулину, химерином и лептином [36].

Battaglia S. и соавт. в работе 2020 г. показали, что у пациентов с МС были повышены значения MHR и NLR, но снижены значения PLR и LMR (lymphocyte-to-monocyte ratio) по сравнению с контрольной группой, однако при оценке их предиктивной способности с помощью анализа ROC-кривых было обнаружено, что индексы NLR, PLR и LMR не способны различать пациентов с МС, в отличие от MHR (чувствительность 81.7% и специфичность 55.8%; пороговое значение 6.4) [11].

В турецком исследовании 2018 г., сравнивающим между собой группы пациентов с МС и здорового контроля, было обнаружено, что значения MHR у пациентов были статистически значимо выше. Также MHR показал положительную корреляцию с тяжестью МС, а пороговое значение MHR составило 9,36 (чувствительность 72%, специфичность 61%). При логистическом регрессионном анализе МС с несколькими переменными MHR оставался независимым предиктором МС [78].

При изучении метаболического синдрома у пациентов с СД2 было обнаружено, что по данным корреляционного анализа MHR был тесно связан с метаболическими факторами риска, такими как ИМТ, окружность талии, триглицериды, ЛПВП, систолическое АД, диастолическое АД, мочевая кислота и инсулинорезистентность. MHR также был достоверно связан с более высокими шансами развития МС после корректировки на другие смешивающие факторы. Оптимальное предельное значение MHR для определения МС составило $3,57 \times 10^8 / \text{ммоль}$ (чувствительность 76,1%, специфичность 73,4%) [83].

В другой работе была показана корреляция NHR и LHR с тяжестью МС, а у женщин данные соотношения могут предсказывать МС независимо от сопутствующих факторов. Хотя LHR и NHR были независимыми факторами риска развития МС у мужчин после корректировки на множественные факторы с учетом уровня глюкозы в плазме крови натощак, LHR и NHR, оба потеряли свою независимость. Кривые ROC показали, что LHR имел самую высокую AUC для прогнозирования МС у женщин, а NHR имел самую высокую AUC у мужчин. Предельные значения LHR и NHR составили 1,36 и 2,31 у женщин и 1,96 и 3,38 у мужчин [16].

Итальянское исследование 2024 г. метаболического синдрома у взрослых с ожирением продемонстрировало, что лиц с МС были значительно более высокие значения MHR, LHR, NHR, PHR и SIRI, чем у лиц без МС, а также эти значения положительно коррелировали со степенью тяжести МС. Логистическая регрессия и ROC-анализ подтвердили прогностический потенциал данных индексов воспаления для МС у лиц с ожирением. Указанные коэффициенты воспаления также коррелировали с индексом инсулинорезистентности [52]. Аналогичная работа тех же авторов, изучающая детей и подростков с ожирением, показала, что коэффициенты воспаления, включающие ЛПВП (MHR, LHR и NHR), но не SIRI, были значительно выше в подгруппе с МС, а также демонстрировали положительную корреляцию со степенью тяжести МС. Кроме того, MHR, LHR и NHR были положительно связаны с биомаркерами кардиометаболического риска, а анализ ROC-кривой показал, что только MHR, LHR и NHR имели диагностическую ценность для выделения пациентов с МС среди детей и подростков с ожирением [53].

Использование коэффициентов в диагностике депрессии и МС

Количество работ, исследующих вышеуказанные соотношения у пациентов с психиатрическими нозологиями, ограничено. Имеются данные об изменении уровней соотношений, учитывающих ЛПВП, у пациентов в маниакальной фазе биполярного аффективного расстройства (в сравнении со здоровым контролем) [41], а также о более высоких значениях у больных шизофренией с симптомами агрессии (по Modified Overt Aggression Scale, MOAS) [17].

При изучении метаболического статуса пациентов с биполярным расстройством (Sanchez-Autet M. и соавт., 2022) ГКСВ также показали свою потенциальную прогностическую способность. Пожилой возраст, низкий уровень PLR, высокий уровень NLR и высокий уровень СРБ достоверно предсказывали большее количество факторов риска МС, а пожилой возраст и низкий уровень PLR были связаны с большей вероятностью развития МС [66].

Исследователи из Китая (2022) в своей работе сравнили пациентов с шизофренией, БАР в маниакальной и депрессивных фазах, а также контрольную группу. Обнаружено, что значения SIRI, SIRI, NHR, LHR, MHR и PHR были выше в группах шизофрении и биполярного расстройства (обе фазы), а уровни тромбоцитов, и отдельных показателей МС (холестерина, ЛПВП, ЛПНП) и Apo B — ниже, чем в контрольной группе. По сравнению с группой БАР (обе фазы), значения SIRI были ниже, а значения SIRI, NHR и PHR — выше в группе шизофрении. При сравнении подгрупп пациентов с БАР в разных фазах (БАР-Д и БАР-М) значения SIRI, SIRI, NHR и MHR были выше в группе БАР-М. Также было обнаружено, что MHR

был предиктором для дифференциации группы БАР-Д от здорового контроля [86].

Другое американское исследование (4216 участников) показало, что LHR был достоверно связан с симптомами депрессии (определявшихся с помощью опросника PHQ-9, ≥ 10) после корректировки потенциальных переменных. Было установлено, что более высокий уровень LHR был достоверно связан с более высокими шансами развития депрессии у взрослых американцев, и он был усилен у участников с МС или ИМТ в диапазоне от 25 до 30 кг / м² [15].

При сравнении пациентов с биполярной и униполярной депрессией (2024, Китай) было обнаружено, что в группе с БАР наблюдались более высокие NHR, LHR, и MHR, чем в здоровом контроле и группе с униполярной депрессией. В группе с монополярной депрессией обнаружены более высокие значения MHR, чем в контрольной группе, а в сочетании с психотической симптоматикой — более высокие соотношения NHR, LHR и MHR, чем в группе с непсихотической депрессией. Также высокие LHR, MHR были факторами риска БАР, в отличие от группы с униполярной депрессией [85].

Обсуждение

Учитывая жизнеугрожающие последствия МС и прогнозируемый рост его распространенности как в популяции в целом, так и у пациентов с депрессией из-за комплексных причин, крайне важно разработать методы своевременной, доступной и экономичной оценки рисков.

Понимание связи между ГКСВ и метаболическим синдромом у пациентов с депрессией может помочь в выявлении лиц с высоким риском его развития и определении своевременных профилактических мер. Различные клинические исследования указывают на связь между гематологическими параметрами и метаболическим синдромом [91]. Связь депрессии с ГКСВ также обсуждается в научной литературе, при этом вопрос выбора наиболее эффективных коэффициентов остается открытым [2, 3].

До сих пор существуют противоречивые данные о том, является ли NLR хорошим показателем воспаления в популяции с метаболическим синдромом. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов не было лучшим показателем воспаления по сравнению с СРБ у людей с ожирением и метаболическим синдромом [10], хотя и СРБ, и NLR были простыми и эффективными предикторами воспаления у людей с МС. СРБ как белок острой фазы является чувствительным биомаркером системного воспаления и значительно коррелирует с метаболическими нарушениями [44]. Однако, в последнее время соотношение нейтрофилов и лимфоцитов стало использоваться в качестве альтернативного потенциального биомаркера связи метаболического синдрома и ССЗ [74, 79].

При рассмотрении СРБ как качественного маркера развития депрессии в систематическом обзо-

ре и метаанализе [58] было показано, что около четверти пациентов имели признаки субклинического воспаления, а у более чем у половины пациентов уровень СРБ был умеренно повышен. Однако в другой крупной работе [70] обнаружено, что СРБ был повышен только в депрессивных и маниакальных эпизодах, но не в эутимии, у пациентов с БАР.

В целом ни СРБ сам по себе, ни использование одиночных показателей ГКСВ не дает достаточно специфичных данных для диагностики и оценки потенциальных рисков. В данном контексте использование комбинированных показателей может быть более надежным отражением уровня воспаления и иммунитета организма, а также метаболических нарушений, чем один параметр. Интерес представляют соотношения клеточных элементов и ЛПВП (LHR, MHR, NHR, PHR), которые в настоящее время рассматривают как показатели, имеющие наибольшую прогностическую ценность для оценки рисков МС и депрессии. Как известно, ЛПВП обладают противовоспалительными, антиоксидантными и антитромботическими свойствами и являются защитным фактором при МС [64]. ЛПВП является важной частью липидных рафтов, участвующих в передаче сигналов клетками и коммуникации цитоскелетом [77]. Было показано, что липидные рафты играют важную роль при нейродегенеративных заболеваниях [13]. Липидные рафты, на которые влияет холестерин, могут изменять синаптическую передачу и пластичность нервов, а также могут влиять на уровни серотонина и дофамина [17, 77].

Также было показано, что ЛПВП, модифицированные секреторной фосфолипазой А2 (sPLA2), способны регулировать функцию нейтрофилов, снижая в последних содержание свободного холестерина, а также подавляя повышение внутриклеточного уровня кальция [19]. Помимо этого, sPLA2-ЛПВП способны ингибировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную несколькими агонистами, экспрессию Р-селектина, активацию GPIIb / IIIa и выработку супероксида. Подавление внутриклеточного кальция, о котором было сказано выше, также тормозит запуск ключевых этапов активации тромбоцитов. Сходный эффект оказывает и угнетение фосфорилирования Akt и ERK1/2 секреторной фосфолипазой А2-ЛПВП [20].

В свою очередь, полиморфноядерные лейкоциты, в число которых входят и нейтрофилы, могут оказывать свое влияние на структуру и функцию ЛПВП [18]. Основываясь на этих данных, было выдвинуто предположение, что соотношение нейтрофилов и ХС-ЛПВП (NHR), потенциальный новый липидный биомаркер, может количественно отражать уровень воспаления и липидный профиль [33].

Во время развития атеросклеротических поражений, характерных для МС, моноциты крови проникают в интиму и субинтимальные слои стенки сосуда, где клетки могут поглощать окисленные ЛПНП и др. липиды, образуя в конеч-

ном счете пенистые клетки [28, 34]. Молекулы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) противодействуют миграции макрофагов и удаляют холестерин из этих клеток. Murphy et al. [55] в экспериментальном исследовании показали, что ЛПВП и его основной белковый компонент — апо-липопротеин А-I (apo A-I) — оказывают противовоспалительное действие на моноциты человека, ингибируя активацию CD11b [37].

Данные по взаимовлиянию лимфоцитов и ЛПВП ограничено освещены в литературе на данный момент, однако существуют исследования, подтверждающие участие лимфоцитарного звена в развитии депрессии [2, 3] и МС [71].

Более низкий уровень ЛПВП в сыворотке крови ассоциировался с более высокой вероятностью наличия депрессии, а иммунная/воспалительная реакция может способствовать снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови в депрессивных популяциях [50].

Таким образом, коэффициенты LHR, NHR, MHR, PHR, сочетающие в себе как показатели клеточного воспалительного пула, так и биохимические данные липидного спектра может являться одним из показательных интегральных маркеров в отношении оценки как депрессии, так и сопутствующих метаболических нарушений. Однако другие ГКСВ также показали опре-

деленную ценность в оценке данных коморбидных состояний. В связи с этим перспективными представляются исследования, включающие комплексные панели маркеров с различными воспалительными и биохимическими показателями.

Заключение

Сочетание депрессии и метаболических нарушений имеет сложный биологический базис, который включает как иммунную систему, так и нарушения липидного обмена. Управление метаболическим синдромом, как и депрессивной симптоматикой, в связи с этим по всей видимости требуют комплексного подхода, который должен включать воздействие на многие элементы этиопатогенеза путем изменений в питании, образе жизни и других сферах. В связи с этим использование ГКСВ в качестве диагностического инструмента очень важно, так как они могут дать доступное, но при этом достаточно комплексное представление о воспалительных и обменных процессах, участвующих в развитии МС у пациентов с депрессией. В перспективе это может помочь выявить потенциальные риски коморбидных нарушений и проводить своевременные профилактические мероприятия.

Литература / References

1. Алексеева Н.С., Салмина-Хвостова О.И. Аффективные расстройства у пациентов с метаболическим синдромом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;5(99):9-12. Alekseeva NS, Salmina-Khvostova OI. Affective disorders in patients with metabolic syndrome. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(5):9-12. (In Russ.).
2. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):72-78. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-72-78> Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of cellular immunity and systemic inflammation indices in the pathogenetic mechanisms of mental disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2023;15(5):72-78. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-72-78>
3. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(1):47-55. Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders. *Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2024;58(1):47-55. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-794>
4. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1. *Успехи физиологических наук*. 2018;49(1):28-49. Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. The basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part 1. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2018;49(1):28-49.
5. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II. *Успехи физиологических наук*. 2021; 52 (1): 31-48. Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. The basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part 2. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2021;52(1):31-48.
6. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством. *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии*. 2010;1:15-20. Mazo GE, Shmaneva TM. Risk factors for pharmacogenomic weight gain in patients with depressive disorder. *Obzory po klinich. farmakol. i lek. terapii*. 2010;1:15-20. (In Russ.).
7. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кубитов А.О., Рукавишников Г.В. *Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Руководство для*

- врачей. Москва: Специальное Издательство Медицинских Книг. 2018.
- Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V. *Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevanii. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moskva: Spetsial'noe Izdatel'stvo Meditsinskikh Knig. 2018. (In Russ.).
8. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets.* 2016;27(2):178-183. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1064518>
 9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
 10. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome?. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(10):816-822. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5787>
 11. Battaglia S, Scialpi N, Berardi E, et al. Gender, BMI and fasting hyperglycaemia influence Monocyte to-HDL ratio (MHR) index in metabolic subjects. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231927>
 12. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?. *Obes Rev.* 2001;2(2):73-86. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x>
 13. Bukrinsky MI, Mukhamedova N, Sviridov D. Lipid rafts and pathogens: the art of deception and exploitation. *J Lipid Res.* 2020;61(5):601-610. <https://doi.org/10.1194/jlr.TR119000391>
 14. Chen H, Xiong C, Shao X, et al. Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio As A New Indicator Of Inflammation And Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2117-2123. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S219363>
 15. Chen J, Huang Y, Li X. The association between lymphocyte to high-density lipoprotein ratio and depression: Data from NHANES 2015-2018. *Brain Behav.* 2024;14(3):e3467. <https://doi.org/10.1002/brb3.3467>
 16. Chen T, Chen H, Xiao H, et al. Comparison of the Value of Neutrophil to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Lymphocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio for Predicting Metabolic Syndrome Among a Population in the Southern Coast of China. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:597-605. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S238990>
 17. Cheng N, Ma H, Zhang K, Zhang C, Geng D. The Predictive Value of Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) and Positive Symptom Scores for Aggression in Patients with Schizophrenia. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):503. <https://doi.org/10.3390/medicina59030503>
 18. Cogne A, Atger V, Paul JL, Soni T, Moatti N. High-density lipoprotein 3 physicochemical modifications induced by interaction with human polymorphonuclear leucocytes affect their ability to remove cholesterol from cells. *Biochem J.* 1996;314(Pt 1):285-292. <https://doi.org/10.1042/bj3140285>
 19. Curcic S, Holzer M, Frei R, et al. Neutrophil effector responses are suppressed by secretory phospholipase A2 modified HDL. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(2):184-193. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2014.11.010>
 20. Curcic S, Holzer M, Pasterk L, et al. Secretory phospholipase A2 modified HDL rapidly and potently suppresses platelet activation. *Sci Rep.* 2017;7(1):8030. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08136-1>
 21. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1495-1500. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.10.1495>
 22. Del Bosque-Plata L, Amin M, Wu R, Postolache TT, Gragnoli C. Novel TCF7L2 familial linkage and association with Type 2 diabetes, depression, and their comorbidity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(2):694-703. https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_31072
 23. DeLoach S, Keith SW, Gidding SS, Falkner B. Obesity associated inflammation in African American adolescents and adults. *Am J Med Sci.* 2014;347(5):357-363. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31829555f0>
 24. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?. *Ann Med.* 2006;38(1):52-63. <https://doi.org/10.1080/07853890500383895>
 25. Esmaili H, Bahreynian M, Qorbani M, et al. Prevalence of General and Abdominal Obesity in a Nationally Representative Sample of Iranian Children and Adolescents: The CASPIAN-IV Study. *Iran J Pediatr.* 2015;25(3):e401. [https://doi.org/10.5812/ijp.25\(3\)2015.401](https://doi.org/10.5812/ijp.25(3)2015.401)
 26. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol.* 2009;5:363-389. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621>
 27. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):847-850. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4660>
 28. Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):282-286. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800066-JLR200>
 29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an

- American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
30. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation?. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):578.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
 31. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(9):1422-1427.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0913>
 32. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076.
<https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1066>
 33. Huang JB, Chen YS, Ji HY, et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):59.
<https://doi.org/10.1186/s12944-020-01238-2>
 34. Imhof BA, Aurrand-Lions M. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(6):432-444.
<https://doi.org/10.1038/nri1375>
 35. Ji Y, Wang J, Chen H, Li J, Chen M. Association between hs-CRP and depressive symptoms: a cross-sectional study. *Front Psychiatry*. 2024;15:1339208.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1339208>
 36. Jialal I, Jialal G, Adams-Huet B. The platelet to high density lipoprotein -cholesterol ratio is a valid biomarker of nascent metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(6):e3403.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3403>
 37. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(8):1619-1625.
<https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
 38. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):387-392.
https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_476_16
 39. Kim DJ, Noh JH, Lee BW, et al. The associations of total and differential white blood cell counts with obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance in a Korean population. *J Korean Med Sci*. 2008;23(2):193-198.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.2.193>
 40. Kolahi Ahari R, Akbari N, Babaeepoor N, et al. Association of Three Novel Inflammatory Markers: Lymphocyte to HDL-C Ratio, High-Sensitivity C-Reactive Protein to HDL-C Ratio and High-Sensitivity C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio With Metabolic Syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(3):e00479.
<https://doi.org/10.1002/edm.2.479>
 41. Korkmaz ŞA, Kızgın S. Neutrophil/high-density lipoprotein cholesterol (HDL), monocyte/HDL and platelet/HDL ratios are increased in acute mania as markers of inflammation, even after controlling for confounding factors. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(10):1383-1390.
<https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2260302>
 42. Lago SG, Tomasik J, van Rees GF, et al. Exploring cellular markers of metabolic syndrome in peripheral blood mononuclear cells across the neuropsychiatric spectrum. *Brain Behav Immun*. 2021;91:673-682.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.043>
 43. Lerer B, Macciardi F, Segman RH, et al. Variability of 5-HT2C receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry*. 2001;6(5):579-585.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000883>
 44. Lin CC, Kardina SL, Li CI, et al. The relationship of high sensitivity C-reactive protein to percent body fat mass, body mass index, waist-to-hip ratio, and waist circumference in a Taiwanese population. *BMC Public Health*. 2010;10:579.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-579>
 45. Lin WY, Chen JD. The association between eosinophil count, serum lipids and metabolic syndrome in Taiwanese. *Am J Med Sci*. 2023;365(1):37-41.
<https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.07.015>
 46. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17537.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017537>
 47. Liu Z, Fan Q, Wu S, Wan Y, Lei Y. Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), the neutrophil to high-density lipoprotein ratio (NHR) is more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):35
<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01462-4>
 48. Love-Gregory L, Sherva R, Sun L, et al. Variants in the CD36 gene associate with the metabolic syndrome and high-density lipoprotein cholesterol. *Hum Mol Genet*. 2008;17(11):1695-1704.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddn060>
 49. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, et al. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) in the control of fatty acid catabolism. A new target for the treatment of metabolic syndrome. *Biochimie*. 2004;86(11):833-837.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.09.024>
 50. Maes M, Smith R, Christophe A, et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with im-

- mune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;95(3):212-221.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09622.x>
51. Mahmood A, Haider H, Samad S, et al. Association of white blood cell parameters with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of 168,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(10):e37331.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037331>
 52. Marra A, Bondesan A, Caroli D, Sartorio A. Complete Blood Count (CBC)-Derived Inflammation Indexes Are Useful in Predicting Metabolic Syndrome in Adults with Severe Obesity. *J Clin Med.* 2024;13(5):1353.
<https://doi.org/10.3390/jcm13051353>
 53. Marra A, Bondesan A, Caroli D, Sartorio A. Complete Blood Count-Derived Inflammation Indexes Are Useful in Predicting Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Severe Obesity. *J Clin Med.* 2024;13(7):2120.
<https://doi.org/10.3390/jcm13072120>
 54. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019;24(1):18-33.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>
 55. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):2071-2077.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.168690>
 56. Nakamura H, Ito H, Egami Y, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(2):330-336.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.09.004>
 57. Nicoară DM, Munteanu AI, Scutca AC, et al. Assessing the Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Metabolic Syndrome in Children with Obesity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8414.
<https://doi.org/10.3390/ijms24098414>
 58. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med.* 2019;49(12):1958-1970.
<https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
 59. Pooley EC, Fairburn CG, Cooper Z, Sodhi MS, Cowen PJ, Harrison PJ. A 5-HT_{2C} receptor promoter polymorphism (HTR2C—759C/T) is associated with obesity in women, and with resistance to weight loss in heterozygotes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;126B(1):124-127.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20143>
 60. Prasanna Kumar KM. Metabolic syndrome. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2011; 31: 185-187.
<https://doi.org/10.1007/s13410-011-0056-9>
 61. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607.
<https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
 62. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003;107(3):391-397.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000055014.62083.05>
 63. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-843.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200003233421202>
 64. Rohatgi A. High-Density Lipoprotein Function Measurement in Human Studies: Focus on Cholesterol Efflux Capacity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):32-40.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.05.004>
 65. Rowan PJ, Haas D, Campbell JA, Maclean DR, Davidson KW. Depressive symptoms have an independent, gradient risk for coronary heart disease incidence in a random, population-based sample. *Ann Epidemiol.* 2005;15(4):316-320.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.08.006>
 66. Sanchez-Autet M, Arranz B, Sierra P, et al. Association between neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and C-reactive protein levels and metabolic status in patients with a bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2022;23(6):464-474.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013089>
 67. Scherrer JF, Xian H, Buchholz KK, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med.* 2003;65(4):548-557.
<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000077507.29863.cb>
 68. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):486-491.
<https://doi.org/10.1177/2047487314525529>
 69. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1251-1257.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.012>
 70. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain Behav Immun.* 2021;97:193-203.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.014>
 71. Song Q, Wang SS, Zafari AM. Genetics of the Metabolic Syndrome. *Hosp. Physician.* 2006;42:51-61
 72. Stentz FB, Kitabchi AE. Transcriptome and proteome expressions involved in insulin resistance in muscle and activated T-lymphocytes of patients with type 2 diabetes. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2007;5(3-4):216-235.
[https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(08\)60009-1](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(08)60009-1)
 73. Sun M, Zhang L, Chen S, Liu X, Shao X, Zou H. Association of C-Reactive Protein and Metabolic

- Disorder in a Chinese Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):8228-8242. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708228>
74. Surendar J, Indulekha K, Mohan V, Pradeepa R. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with metabolic syndrome and its components in Asian Indians (CURES-143). *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1525-1529. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.08.006>
 75. Syaury A, Hsu CY, Rau HH, Chao JC. Association of dietary patterns, anthropometric measurements, and metabolic parameters with C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2018;17(1):106. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0417-z>
 76. Tang L, Peng H, Xu T, et al. Association of biomarkers of inflammation with dyslipidemia and its components among Mongolians in China. *PLoS One*. 2014;9(2):e89023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089023>
 77. Toledo A, Huang Z, Benach JL, London E. Analysis of Lipids and Lipid Rafts in *Borrelia*. *Methods Mol Biol*. 2018;1690:69-82. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7383-5_6
 78. Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, Canakci N, Gunduz M, Karagulle M. Evaluation of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):828-833. <https://doi.org/10.1177/1076029617741362>
 79. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):433-438. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.039>
 80. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):729-736. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04865blu>
 81. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339-347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
 82. Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkels DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own «normal values?». *Am J Hematol*. 2014;89(7):671-677. <https://doi.org/10.1002/ajh.23713>
 83. Wang W, Chen ZY, Guo XL, Tu M. Monocyte to High-Density lipoprotein and Apolipoprotein A1 Ratios: Novel Indicators for Metabolic Syndrome in Chinese Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:935776. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935776>
 84. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(3):187-190. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7742>
 85. Wei Y, Gao H, Luo Y, et al. Systemic inflammation and oxidative stress markers in patients with unipolar and bipolar depression: A large-scale study. *J Affect Disord*. 2024;346:154-166. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.156>
 86. Wei Y, Wang T, Li G, et al. Investigation of systemic immune-inflammation index, neutrophil/high-density lipoprotein ratio, lymphocyte/high-density lipoprotein ratio, and monocyte/high-density lipoprotein ratio as indicators of inflammation in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:941728. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.941728>
 87. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [who.int]. who; 2023 [cited 21 June 2024]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 88. Yasar Z, Buyuksirin M, Ucsular FD, et al. Is an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):956-962.
 89. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):299-304. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.009>
 90. Yu S, Guo X, Li G, Yang H, Zheng L, Sun Y. Lymphocyte to High-Density Lipoprotein Ratio but Not Platelet to Lymphocyte Ratio Effectively Predicts Metabolic Syndrome Among Subjects From Rural China. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:583320. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.583320>
 91. Zhang SS, Yang XJ, Ma QH, et al. Leukocyte related parameters in older adults with metabolically healthy and unhealthy overweight or obesity. *Sci Rep*. 2021;11(1):4652. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84367-7>

Сведения об авторах

Горбунова Александра Петровна — м.н.с. отделения геномики психических расстройств ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: gorbunovasashaa@gmail.com

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейropsихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., зам. директора по инновационному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 03.07.2024

Received 03.07.2024

Принята в печать 25.10.2024

Accepted 25.10.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Окислительный стресс и метаболический синдром при болезни Альцгеймера: поиски взаимосвязи

Залуцкая Н.М.¹, Дубинина Е.Е.¹, Гомзякова Н.А.¹, Ющин К.В.¹, Незнанов Н.Г.^{1,2}

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

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

Обзорная статья

Резюме. Статья рассматривает проблему болезни Альцгеймера (БА) с точки зрения взаимодействия двух важных патологических процессов: окислительного стресса и метаболических нарушений. Хотя гистопатологические изменения при ранней и старческой деменции однотипны, и оба варианта относятся к БА, лица с ранним началом БА (РНБА) демонстрируют более агрессивное течение заболевания с быстрым нарастанием когнитивного дефицита и меньшим количеством сопутствующих морфологических изменений. Развитие БА с поздним началом БА (ПНБА) зависит от множества факторов окружающей среды, образа жизни и, в том числе, от функционирования общих механизмов адаптации, включая окислительно-восстановительную, иммунологическую и гормональную системы.

Особое внимание в статье уделяется роли метаболического синдрома (МС) как важного фактора риска не только сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, но и БА. Наличие МС у лиц старше 60 лет повышает риск развития деменции на 13% в возрасте до 60 лет, на 8% в возрасте 60-70 лет. Статья подчеркивает важность окислительного стресса (ОС), вызывающего окисление биомолекул и повреждение тканей, в патогенезе метаболических нарушений и развитии МС. Описаны возможные механизмы взаимосвязи процессов окислительного стресса и метаболических нарушений. Понимание механизмов развития БА и МС, а также их взаимосвязи, является ключевым для разработки эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные функции, окислительный стресс, метаболический синдром, системное воспаление, патогенез.

Информация об авторах:

Залуцкая Наталья Михайловна* — e-mail: nzalutskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5929-1437>

Дубинина Елена Ефимовна — e-mail: eedubinina@rambler.ru

Гомзякова Наталья Александровна — e-mail: astragothic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0300-0861>

Ющин Константин Владимирович — e-mail: ukvukv@mail.ru

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Как цитировать: Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Гомзякова Н.А., Ющин К.В., Незнанов Н.Г. Окислительный стресс и метаболический синдром при болезни Альцгеймера: поиски взаимосвязи. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2024; 58:4-2:20-28. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1041>.

Конфликт интересов: Незнанов Н.Г. является главным редактором журнала.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Oxidative stress and metabolic syndrome in Alzheimer's disease: the search for a relationship

Natalia M. Zalutskaya¹, Elena E. Dubinina¹, Natalia A. Gomzyakova¹, Konstantin V. Yushchin¹,
Nikolai G. Neznanov^{1,2}

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

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

Review article

Summary. The article addresses the problem of Alzheimer's disease (AD) from the perspective of the interaction between two important pathological processes: oxidative stress and metabolic disorders. Although histopathological changes in early and senile dementia are similar, and both variants are attributed to AD, individuals with early-onset AD (EOAD) demonstrate a more aggressive course of the disease with rapid cognitive decline and fewer concomitant morphological changes. The development of late-onset AD (LOAD) depends on multiple environmental factors, lifestyle, and, among other things, the functioning of general adaptation mechanisms, including redox, immunological, and hormonal systems.

The article pays special attention to the role of metabolic syndrome (MS) as an important risk factor not only for cardiovascular and cerebrovascular diseases but also for AD. The presence of MS in individuals over 60 years of age increases the risk of developing dementia by 13% under the age of 60 and by 8% between the ages of 60 and 70. The article emphasizes the importance of oxidative stress (OS), which causes oxidation of biomolecules and tissue damage, in the pathogenesis of metabolic disorders and the development of MS. Possible mechanisms of the relationship between oxidative stress processes and metabolic disorders are described. Understanding the mechanisms of AD and MS development, as well as their interrelation, is key to developing effective methods for preventing and treating these diseases.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, cognitive functions, oxidative stress, metabolic syndrome, systemic inflammation, pathogenesis.

Information about the authors

Natalia M. Zalutskaya* — e-mail: nzalutskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5929-1437>

Elena E. Dubinina — e-mail: eedubinina@rambler.ru

Natalia A. Gomzyakova — e-mail: astragothic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0300-0861>

Konstantin V. Yushchin — e-mail: ukvukv@mail.ru

Nikolai G. Neznanov — e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

To cite this article: Zalutskaya NM, Dubinina EE, Gomzyakova NA, Yushchin KV, Neznanov NG. Oxidative stress and metabolic syndrome in Alzheimer's disease: the search for a relationship. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:20-28. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1041>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Nikolai G. Neznanov — Editor in Chief.

The study was performed within the framework of the state task of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

Драматический рост числа больных и отсутствие излечивающих терапевтических подходов возвело деменцию (ДМ) в ранг первоочередной проблемы общественного здравоохранения, поставив трудноразрешимые задачи перед социально-экономическими системами большинства стран мира [37]. Одной из важных детерминант прогнозируемого увеличения общемировой распространенности БА до 132 миллионов человек к 2050 году считается непропорциональный рост числа лиц пожилого возраста [27, 55]. Подобного рода тенденция характерна и для нашей страны [11].

Болезнь Альцгеймера (БА) в настоящее время считается причиной значимого повреждения когнитивного здоровья у почти 50 миллионов человек в мире [38]. Точная численность жителей РФ, страдающих деменцией, не известна, однако,

согласно оценкам, в 2020 г. количество больных БА составило примерно 1 % от общего числа жителей России, еще 0,8 % общей популяции занимали лица, страдающие деменцией сосудистой этиологии [1, 10].

В течение многих лет считалось, что болезнь Альцгеймера — это заболевание с началом деменции в пресенильном, «раннем» возрасте, и в этом состоит его отличие от старческой (сенильной) деменции, для которой свойственно позднее начало с доминированием симптомов нарушений памяти в клинической картине. Развитие сенильного варианта тяжелых когнитивных нарушений во многом ассоциировалось с процессом старения. Однако проведенные в 1960-х и 1970-х годах исследования показали, что гистопатологические изменения, обнаруживаемые при ранней и старческой деменции, однотипны, а потому оба

клинических варианта вероятно вызваны одним и тем же заболеванием — болезнью Альцгеймера [14, 29, 43]. Так два варианта деменции были объединены в одну нозологическую категорию с установленными клиническими критериями для диагностики БА.

И все же важным фактором риска развития БА считается возраст, распространенность и заболеваемость деменцией в когорте населения старше 60 лет по сравнению с группой младше 60 лет выше в 31 и 25,86 раз соответственно [9], причем заболеваемость увеличивается с 2/1000 в возрасте 65-74 лет до 37/1000 в возрасте 85+ [54] и удваивается каждые пять лет после 65 лет, с пиками в десятом десятилетии и небольшим снижением впоследствии [25].

Следует отметить, что именно возраст используется в МКБ-10 в качестве категориального маркера [12, 50], в соответствии с которым выделяют случаи с ранним (РНБА) и поздним (ПНБА) началом заболевания. Это деление условно и основано на пороговом значении возраста появления симптоматики, который обычно составляет 65 лет [12, 50].

В целом, лица, у которых БА развивается в более молодом возрасте, часто демонстрируют более агрессивное течение заболевания с быстрым нарастанием дефицита и более короткое относительное время выживания [13], имеют патогистологический профиль, характеризующийся «более чистой» картиной болезни Альцгеймера (бляшки и клубки) с меньшим количеством сосуществующих морфологических изменений по сравнению с пациентами с БА старшего возраста, что вероятно, можно объяснить большим значением генетических факторов при РНБА, оказывающих более сильное влияние или являющихся основными причинами заболевания у молодых больных [40].

Развитие же ПНБА зависит от широкого спектра факторов окружающей среды и во многом от образа жизни. Существует множество гипотез, предпринимающих попытки объяснения механизмов патогенеза БА, однако причины ее возникновения и пути развития остаются неясными. Тщательные исследования значения Аβ и тау-протеинов, проведенные в последние несколько десятилетий, полной уверенности в их ведущей роли не дали [46]. С повышенным риском развития БА с поздним началом ассоциировано хроническое повышение артериального давления [52]. Диабет 2 типа считается потенциальным фактором риска ПНБА. Инсулинорезистентность и нарушение регуляции обмена глюкозы могут отрицательно влиять на функцию мозга и способствовать развитию патологии БА [22]. Курение является значительным фактором риска БА с поздним началом. Считается, что оно способствует окислительному стрессу и воспалению, процессам, которые могут усугубить нейродегенерацию [23]. Повышенный уровень холестерина в среднем возрасте связан с повышенным риском БА в более позднем возрасте. Высокий уровень холестерина может способствовать накоплению бляшек Аβ в

мозге [47]. Регулярная физическая активность и соблюдение здоровой для сердца диеты могут помочь снизить риск БА с поздним началом [21]. Существует предположение, что различные комбинации факторов риска по-разному активируют патологический процесс при болезни Альцгеймера у разных пациентов, однако все они сходятся, в конце концов, на общем пути нейродегенеративного процесса [46].

Роль ОС в формировании МС у БА с когнитивными нарушениями

Жизнедеятельность организма, его связь с окружающей средой осуществляется за счет включения общих механизмов адаптации, таких как функционирование окислительно-восстановительной, иммунологической и гормональной систем, обладающих разной степенью активности в каждой ткани при общей направленности процессов в организме. Фактически любая клетка имеет свою сбалансированную защитную систему, позволяющую сохранить способность к выживанию организма в различных, меняющихся условиях существования. Любые изменения во внешней и внутренней средах организма сопровождаются поэтапной передачей сигналов за счет взаимодействия ряда посредников.

На первом этапе включаются первичные посредники, которые связываются с определенными рецепторами клеточных мембран. К первичным мессенджерам относятся факторы роста, гормоны, цитокины, нейротрансмиттеры, нейротрофины и др. При поступлении сигнала рецептор функционирует как транспортный передатчик информации через различные вторичные мессенджеры. Вторичные посредники, в свою очередь, передают информацию на ключевые звенья метаболических процессов, которые можно охарактеризовать как третичное звено передачи сигнала в клетку. В целом, весь этот каскад клеточных сигнальных путей взаимодействий приводит к определенному физиологическому ответу, связанному с процессами пролиферации, дифференцировки, апоптоза, клеточной адгезии, свертывания крови и т. д. [5].

Для каждого человека характерен свой определенный уровень активности адаптационных систем, при этом определяющими факторами являются генетическая предрасположенность, условия жизни, возраст, характер питания и т. д. Это касается и свободно-окислительных процессов, обеспечивающих приспособление и выживание организма в экстремальных условиях. Развитие окислительного стресса (ОС) сопровождается окислением поврежденных биомолекул (белков, липидов, углеводов) с последующим их обновлением и поддержанием соответствующего метаболического уровня, необходимого для сохранения функциональной активности тканей [5]. Однако в процессе жизнедеятельности организма и его старения происходит истощение защитных механизмов и нарастание окислительных повреждений ткани, ОС приобретает прогрессирующий

и нарастающий характер независимо от условий окружающей среды и эффектов антиоксидантной терапии, нарастают повреждения за счет активных форм кислорода (АФК) клеточных мембран и генетического аппарата, ослабление функции защиты со стороны антиоксидантной системы (АОС).

Окислительный стресс считается «матерью» многих грозных заболеваний человека. [15]. Так, окислительное повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот, вызывающих необратимые повреждения тканей, является одним из центральных звеньев патогенеза болезни Альцгеймера. Атаке свободно-радикальных соединений подвергаются все уровни клеточных структур, но, в первую очередь, мембраны нервных клеток — поскольку они богаты полиненасыщенными липидами, то оказываются особенно чувствительными к окислению, что приводит к накоплению липопероксидов [2], которое сопровождается нарушением функции мембранных рецепторов, снижением их чувствительности. Интенсивная генерация АФК в нервной ткани при АБ связана с нарушениями системы тканевого дыхания митохондрий, метаболизма арахидоновой кислоты, катехоламинов и ксантиноксидазы, с воспалительной реакцией в микроглии [31, 45].

Интенсификация процессов окислительной модификации мембран нейронов приводит к изменению способности генерировать, проводить и воспроизводить нервный импульс, деятельность рецепторных, медиаторных и энергетических систем. При БА, которая протекает на фоне ОС, наиболее глубоким окислительным разрушениям в первую очередь подвергаются теменно-височные и лобные доли, которые играют огромную роль в процессах мышления, запоминания и познания. С ОС связаны возникновение очаговых нейродегенеративных поражений в области пирамидальных нейронов гиппокампа и холинергических нейронов. БА сопровождается дегенерацией большого числа подкорковых нейронов, холинергические терминалы которых широко распространены в мозге, снижением ключевого фермента синтеза ацетилхолина, дефицитом крупных пирамидальных нейронов, скоплением бета-амилоида и тау. Последние являются основными медиаторов БА. При БА ОС ускоряет агрегацию бета-амилоида. Фибриллярный бета-амилоид может способствовать генерации свободных радикалов и усилению окислительного повреждения нейронов. Следует отметить нарушение функции глутаматных рецепторов, что приводит к интенсивному высвобождению глутамата, повышению цитозольного уровня Са⁺⁺ и проявлению его токсического действия. Эксайтотоксическое действие глутамата при БА является причиной гибели нейронов [4]. Фактически все это способует в условиях ОС формированию МС Метаболический синдром представляет собой группу факторов, включающую резистентность к инсулину, дислипидемию, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию [28, 35]. МС рассматривается в качестве одного из

факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3]. МС сам по себе, а также ожирение и резистентность к инсулину являются возможными причинами развития деменции, особенно БА [53].

Хотя патогенетические механизмы метаболического синдрома до сих пор остаются малоизученными, а точную причину его развития до настоящего времени идентифицировать не удалось, все больше исследований подтверждают тот факт, что окислительный стресс, хроническое воспаление и нарушенный ангиогенез являются важными причинами его развития. Можно утверждать, что МС фактически формируется в условиях ОС, который очевидно оказывает влияние на степень его выраженности. Связи МС с ОС посвящены многочисленные исследования, однако, большинство доступных публикаций не содержит четкого изложения представлений о самих молекулярных механизмах возникновения этого состояния и роли нарушения окислительно-восстановительных процессов, причем, предполагается, что хроническая гипергликемия становится причиной окислительного стресса в тканях склонных к осложнениям у пациентов с диабетом [41]. Имеются данные, что по мере увеличения запасов висцерального жира адипоциты генерируют повышенные уровни активных форм кислорода [34]. Существует гипотезы, что два состояния (ОС и ожирение) можно рассматривать как взаимно причинно-следственные связанные друг с другом [20, 30].

Мы же предполагаем, что ОС является главной, ключевой причиной формирования метаболического синдрома. Эффекты ОС сказываются на всех этапах передачи сигнала: на уровне первичного мессенджера инсулина, вторичных мессенджеров, в качестве которых выступает перекись водорода, продукты пероксидации липидов, и третичного звена этого процесса. С последним связано нарушение окислительно-восстановительного статуса, энергетического баланса, метаболизма углеводов, липидов и белков [32].

В публикациях последних лет инсулинорезистентность рассматривается как одна из основных причин развития МС [6, 36]. По всей вероятности, ее формированию способствует именно ОС. Так, радикально-токсические соединения, с одной стороны, могут вызывать окислительную деструкцию самого инсулина, с другой — оказывать влияние на структуру его рецепторов. Все это приводит к нарушению взаимодействия инсулина со своим рецептором и нарушению функционирования последнего. Кроме того, пероксидация мембранных фосфолипидов приводит к образованию гидропероксидов, которые могут не только инактивировать белки, но и изменять физические свойства мембраны. Считают, что интенсивный распад фосфолипидов клеточных мембран является ранним признаком развивающейся нейродегенерации [26].

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 осуществляют свои эффекты на метаболические процессы в клетке через протеин-тирозинки-

назные рецепторы (Protein reseptyrosinekinase-linked receptors - PTKRs), которые являются компонентами PTKRs 3-киназного сигнального каскада, и семейства митоген-активированных протеинкиназ (МАР-киназ) ERK1/2. Через вторичные мессенджеры эти каскады участвуют в регуляции метаболизма гликогена, синтеза липидов, синтезе белков, генной транскрипции и роста клеток, апоптозе и воспалении. Фактически PTKRs 3-киназный сигнальный каскад, компонентом которого является PI3K—Akt, известный как протеинкиназа В (PKB), является один из главных путей, используемых инсулиновым рецептором для регуляции хранения и расходования энергетических запасов клетки. Другой путь предусматривает участие PKB и ERK 1/2 сигнального каскада в регуляции клеточного цикла и его запуска. Параллельно PKB и ERK1/2 сигнальные системы вызывают торможение отдельных компонентов апоптоза. Так, с PI3K системой связано модулирование апоптоза за счет снижения экспрессии проапоптотического фактора Bim, инактивации проапоптотического фактора Bad за счет фосфорилирования в области Ser-136 [18, 19]. Активированная форма PKB также стимулирует активность или экспрессию антиапоптотических белков, включая BCL2. Это способствует поддержанию сбалансированного соотношения процессов пролиферации и апоптоза, что является одним из основополагающих факторов поддержания нейрогенеза и синаптической пластичности нервной ткани. Инсулин поддерживает баланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, уменьшая уровень внеклеточного глутамата.

Уровень интеллекта, формирование памяти, по-видимому, определяется степенью проницаемости клеточных мембран, богатых ненасыщенными жирными кислотами. Инсулин, вероятно, участвует в процессах обучения и формировании памяти, о чем свидетельствует большое количество рецепторов инсулина в гиппокампе и средней височной коре [16]. С эффектами инсулина связано повышение активности АОС. Так, он повышает уровень мочевой кислоты, одного из водорастворимых антиоксидантов, и участвует в поддержании высокой активности тиоловой антиоксидантной системы. Рецепторы инсулина обнаружены в лимбических структурах обонятельных луковицах, гиппокампе, гипоталамусе, миндалинах, перегородке, коре головного мозга — отделах, вовлеченных в когнитивное функционирование человека [16].

Учитывая многосторонние эффекты инсулина в отношении метаболических процессов в мозге, инсулинорезистентность рассматривают как фактор риска болезни Альцгеймера, который обозначают как «диабет 3 типа» [24]. Фактически и БА, и МС развиваются на фоне ОС. Нервная ткань является особенно чувствительной к активным формам кислорода (АФК) и, соответственно, при состоянии МС ОС становится причиной развития нейродегенеративных и когнитивных расстройств. Известно, что инсулин в норме способ-

ствует выведению β -амилоида из мозговой ткани в цереброспинальную жидкость, кроме того, он снижает синтез β -амилоида в мозге [48]. Инсулинорезистентность способствует накоплению амилоидного β -пептида, образованию его агрегатов и aberrантному фосфорилированию tau [42, 49], нарушению структуры рецепторов и потере нейронов. МС ассоциирован со снижением когнитивных и микроструктурных изменений целостности белого вещества в середине жизни [36, 51].

Анализируя особенности метаболических процессов при инсулинорезистентности, следует отметить особую значимость нарушения энергетического обмена и эксайтотоксичности [7]. Состояние иммунорезистентности при МС сопряжено в первую очередь с нарушением энергетического баланса. Известно, что для нейродегенеративных процессов характерно нарушение функциональной активности митохондрий, что приводит к снижению уровня энергии, дополнительной генерации АФК и повышению чувствительности к воздействию возбуждаемых аминокислот. В нервной ткани основным источником энергии является глюкоза. При МС уровень глюкозы в мозговой ткани характеризуется высокой степенью вариабельности на фоне выраженной гипергликемии. Возможно, это связано с нарушением структуры мелких сосудов эндотелиальных клеток. Одной из причин этого процесса является нарушение структурной организации капиллярных белков, связанной с их окислением в условиях ОС или гликированием за счет гипергликемии. В условиях инсулинорезистентности это становится одной из причин нарушения поступления глюкозы в мозг через ГЭБ [3].

Другой причиной является повышения уровня гликозилированного гемоглобина, что, в свою очередь, приводит к нарушениям поступления кислорода. Особенно чувствительным к этим изменениям являются гиппокамп и лобные доли мозга в связи с высокой потребностью в энергии и высокой функциональной активностью [8, 17, 33, 39]. Все это отражается в усугублении когнитивных нарушений при БА.

Вместе с тем, на фоне ОС МС способствует дополнительному нарушению энергетического метаболизма, приводящей к гипоксии мозговой ткани и интенсивной гибели нейронов [31]. Для МС характерно нарушение не только углеводного, но липидного обмена, проявляющегося в абдоминальном ожирении и гиперлипидемии. С жировой тканью связаны синтез провоспалительных тканевых медиаторов, фактора некроза опухолей, а это, в свою очередь, приводит к блокированию периферических рецепторов к инсулину и развитию системной воспалительной реакции. С последней при МС возрастает риск когнитивных нарушений [6]. С ЛПНП связывают накопление бета-амилоида в мозговой ткани [26, 51].

Таким образом, биохимические показатели МС отражают глубокие метаболические изменения обменных процессов в тканях. Фактически мы наблюдаем нарушение общих механизмов

адаптации, включающих окислительно-восстановительную, иммунологическую и гормональную системы, обладающих разной степенью интенсивности в каждой ткани при общей целенаправленности процессов в организме. Соответственно, при назначении соответствующей симптоматической медикаментозной терапии следует учитывать необходимость контролировать и поддерживать состояние ключевых адаптационных систем окислительно-восстановительных, иммуно-воспалительных и гормональных с целью профилактики углубления патологического состояния.

Заключение

Таким образом, процессы старения организма, развитие нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА, и МС развиваются на фоне ОС. ОС является причиной окислительной деструкции белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот. Это в свою очередь приводит к нарушению структурных организаций клеток, и соответственно к нарушению функционирования рецепторного ап-

парата на уровне первичных, вторичных мессенджеров и третичного звена передачи информации на ключевые звенья клеток. Исходя из этого мы считаем, что МС следует анализировать в первую очередь с позиций степени выраженности состояния ОС в организме, а не рассматривать его в перечне компонентов МС. Именно от интенсивности ОС, активности антиоксидантной системы и способности своевременной ее мобилизации зависит степени проявления отдельных компонентов МС.

Исходя из этого напрашивается следующее возможное предложение о проведении в будущем своевременного диагностического комплексного обследования здорового населения с целью оценки состояния окислительно-восстановительной, воспалительно-иммунологической и гормональной систем. Возможно, это позволит прогнозировать в будущем возможность формирования МС или развития определенных нейродегенеративных заболеваний и проведение соответствующих профилактических мероприятий.

Литература / References

1. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(6-2):87-95. Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvyuski. 2017;117(6-2):87-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176287-95>
2. Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Телешева И.Б., Малиновская Н.В., Турыгин В.В. Возрастная динамика липопероксидации в различных отделах центральной нервной системы. Физиология человека. 2005;31(2):108-115. Volchegorskii IA, Shemyakov SE, Telesheva IB, Malinovskaya NV, Turugin VV. Age-related changes in lipid peroxidation in various structures of the central nervous system. Fiziologiya cheloveka. 2005;31(2):108-115. (In Russ.).
3. Ганькина О.А., Левин О.С., Ильясова Ф.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2016;29:16-22. Gankina OA, Levin OS, Ilyasova FN. Cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. Effektivnaya farmakoterapiya. 2016;29:16-22. (In Russ.).
4. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение): физиологические и клинико-биохимические аспекты. Под общей ред. Е.Е. Дубинина. СПб.: Мед. Пресса; 2006. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noj aktivnosti kletok: (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie): fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty. Pod obshchej red. E.E. Dubinina. SPb.: Med. Pressa; 2006. (In Russ.).
5. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть I. Успехи физиологических наук. 2018;49:28-49. Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. The main biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part I. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2018;49:28-49. (In Russ.).
6. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения и метаболический синдром. Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016;4(121):14-21. Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO. Cognitive impairment and metabolic syndrome. Doktor. Ru. Nevrologiya Psihiatriya. 2016;4(121):14-21. (In Russ.).
7. Зорина И. И. Нейропротекторное действие инсулина на моделях in vitro и in vivo и его возможные механизмы: специальность 03.01.04 «Биохимия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. СПб; 2020. Zorina I.I. Nejroprotektornoe dejstvie insulina na modelyah in vitro i in vivo i ego vozmozhnye mekhanizmy: special'nost' 03.01.04 «Biohimiya»: dissertatsiya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata biologicheskikh nauk. SPb; 2020. (In Russ.).
8. Левин О.С., Рустамова Ф.Н. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2010;1:58-63.
9. Levin OS, Rustamova FN. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. Effektivnaya

- фармакотерапия. *Endokrinologiya*. 2010;1:58-63. (In Russ.).
10. Случевская С.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация медико-социальной помощи психически больным пожилого возраста в Санкт-Петербурге : специальность 14.00.18 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб; 2008.
Sluchevskaya S.F. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika i organizaciya mediko-social'noj pomoshchi psichicheski bol'nym pozhilogo vozrasta v Sankt-Peterburge : special'nost' 14.00.18 : dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. SPb; 2008. (In Russ.).
 11. Ткачева О.Н. Гериатрия. Национальное руководство. Под общей редакцией О.Н. Ткачева, Е. В. Фролова, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
Tkacheva O.N. Geriatriya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod obshchej redakciej O.N. Tkacheva, E. V. Frolova, N.N. Yavno. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
 12. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.02.2016 г. № 164-р «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» [<http://government.ru>]. government; 2016 [обновлено 5 февраля 2016; процитировано 13 октября 2024].
Доступно: <http://government.ru/docs/all/105372/>
 13. Barber IS, Braae A, Clement N, Patel T, Guetta-Baranes T, Brookes K, Medway C, Chappell S, Guerreiro R, Bras J, Hernandez D, Singleton A, Hardy J, Mann DM; ARUK Consortium; Morgan K. Mutation analysis of sporadic early-onset Alzheimer's disease using the NeuroX array. *Neurobiol Aging*. 2017;49:215.e1-215.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.008>
 14. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3(1):1.
<https://doi.org/10.1186/alzrt59>
 15. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797-811.
<https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797>
 16. Cacciapuoti F. Oxidative Stress as "Mother" of Many Human Diseases at Strong Clinical Impact. *J Cardiovasc Med Cardiol*. 2016;3(1):001-006.
<https://doi.org/10.17352/2455-2976.000020>
 17. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(4):2019-22.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0336073100>
 18. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol*. 2009;66(3):300-5.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.27>
 19. Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, Greenberg ME. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell*. 1997;91(2):231-41.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80405-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80405-5)
 20. del Peso L, González-García M, Page C, Herrera R, Nuñez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science*. 1997;278(5338):687-9.
<https://doi.org/10.1126/science.278.5338.687>
 21. Deng G, Su JH, Ivins KJ, Van Houten B, Cotman CW. Bcl-2 facilitates recovery from DNA damage after oxidative stress. *Exp Neurol*. 1999;159(1):309-18.
<https://doi.org/10.1006/exnr.1999.7145>
 22. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):720. <https://doi.org/10.3390/genes10090720>
 23. Diniz Pereira J, Gomes Fraga V, Morais Santos AL, Carvalho MDG, Caramelli P, Braga Gomes K. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *J Neurochem*. 2021;156(6):753-776.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15166>
 24. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3 Suppl):122-45.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.009>
 25. Ezkurdia A, Ramírez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4354.
<https://doi.org/10.3390/ijms24054354>
 26. Farfel JM, Yu L, Boyle PA, Leurgans S, Shah RC, Schneider JA, Bennett DA. Alzheimer's disease frequency peaks in the tenth decade and is lower afterwards. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):104.
<https://doi.org/10.1186/s40478-019-0752-0>
 27. Farooqui AA, Ong WY, Horrocks LA. Biochemical aspects of neurodegeneration in human brain: involvement of neural membrane phospholipids and phospholipases A2. *Neurochem Res*. 2004;29(11):1961-77.
<https://doi.org/10.1007/s11064-004-6871-3>
 28. Fiest KM, Roberts JL, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolikis A, Cohen A, Kirk A, Pearson D, Pringsheim T, Venegas-Torres A, Jetté N. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 1):51-82.
<https://doi.org/10.1017/cjn.2016.36>
 29. Hernandez-Baixauli J, Quesada-Vázquez S, Mariné-Casadó R, Gil Cardoso K, Caimari A, Del

- Bas JM, Escoté X, Baselga-Escudero L. Detection of Early Disease Risk Factors Associated with Metabolic Syndrome: A New Era with the NMR Metabolomics Assessment. *Nutrients*. 2020;12(3):806. <https://doi.org/10.3390/nu12030806>
30. Katzman R. Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. *Arch Neurol*. 1976;33(4):217-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500040001001>
31. Kikuchi H, Furuta A, Nishioka K, Suzuki SO, Nakabeppu Y, Iwaki T. Impairment of mitochondrial DNA repair enzymes against accumulation of 8-oxo-guanine in the spinal motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2002;103(4):408-14. <https://doi.org/10.1007/s00401-001-0480-x>
32. Luque-Contreras D, Carvajal K, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Campos-Peña V. Oxidative stress and metabolic syndrome: cause or consequence of Alzheimer's disease? *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:497802. <https://doi.org/10.1155/2014/497802>
33. Mahjoub S, Masrour-Roudsari J. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian J Intern Med*. 2012;3(1):386-96.
34. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):685-711. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.001>
35. Nagley P, Zhang C, Lim ML, Merhi M, Needham BE, Khalil Z. Mitochondrial DNA deletions parallel age-linked decline in rat sensory nerve function. *Neurobiol Aging*. 2001;22(4):635-43. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00228-7](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00228-7)
36. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol*. 2008;61(6):697-706. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.048363>
37. Otero-Losada M, Marseglia A, Blanco Calvo E, Capani F. Editorial: Neurological comorbidity in metabolic syndrome. *Front Neurosci*. 2023;17:1263570. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1263570>
38. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
39. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
40. Schrijvers EM, Wittteman JC, Sijbrands EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2010;75(22):1982-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ffe4f6>
41. Sirkis DW, Bonham LW, Johnson TP, La Joie R, Yokoyama JS. Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2022;27(6):2674-2688. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01531-9>
42. Sheikh-Ali M, Chehade JM, Mooradian AD. The antioxidant paradox in diabetes mellitus. *Am J Ther*. 2011;18(3):266-78. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181b7badf>
43. Stanciu GD, Bild V, Ababei DC, Rusu RN, Cobzaru A, Paduraru L, Bulea D. Link Between Diabetes and Alzheimer's Disease due to the Shared Amyloid Aggregation and Deposition Involving both Neurodegenerative Changes and Neurovascular Damages. *J Clin Med*. 2020;9(6):1713. <https://doi.org/10.3390/jcm9061713>
44. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci*. 1968;7(2):331-56. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(68\)90154-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(68)90154-8)
45. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970;11(3):205-42. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(70\)90063-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(70)90063-8)
46. Trostchansky A, Quijano C, Yadav H, Kelley EE, Cassina AM. Interplay between Oxidative Stress and Metabolism in Signalling and Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3274296. <https://doi.org/10.1155/2016/3274296>
47. Valdez-Gaxiola CA, Rosales-Leycegui F, Gaxiola-Rubio A, Moreno-Ortiz JM, Figuera LE. Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease: Two Sides of the Same Coin? *Diseases*. 2024;12(6):110. <https://doi.org/10.3390/diseases12060110>
48. Xu C, Apostolova LG, Oblak AL, Gao S. Association of Hypercholesterolemia with Alzheimer's Disease Pathology and Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(4):1305-1311. <https://doi.org/10.3233/JAD-191023>
49. Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, Schwartz MW, Plymate S, Craft S. Insulin increases CSF Abeta42 levels in normal older adults. *Neurology*. 2003;60(12):1899-903. <https://doi.org/10.1001/archneur.2011.221>
50. Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021;15:687157. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.687157>
51. Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(1):59-64. <https://doi.org/10.1001/archneur.2011.221>
52. Yaffe K, Bahorik AL, Hoang TD, Forrester S, Jacobs DR Jr, Lewis CE, Lloyd-Jones DM, Sidney S, Reis JP. Cardiovascular risk factors and accelerated cognitive decline in midlife: The CARDIA Study. *Neurology*. 2020;95(7):e839-e846. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010078>

53. Yaffe K, Vittinghoff E, Hoang T, Matthews K, Golden SH, Zeki Al Hazzouri A. Cardiovascular Risk Factors Across the Life Course and Cognitive Decline: A Pooled Cohort Study. *Neurology*. 2021;96(17):e2212-e2219. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011747>
54. Zuin M, Roncon L, Passaro A, Cervellati C, Zuliani G. Metabolic syndrome and the risk of late onset Alzheimer's disease: An updated review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(8):2244-2252. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.03.020>
55. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14:367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
56. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2020;16:391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>

Сведения об авторах:

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Дубинина Елена Ефимовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории биохимических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: eedubinina@rambler.ru.

Гомзякова Наталья Александровна — м.н.с. отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: astragothic@gmail.com

Ющин Константин Владимирович — заведующий КДЛ отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ukvukv@mail.ru

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: spbinst@bekhterev.ru

Поступила 16.09.2024

Received 16.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Проблема оценки уровня соматической коморбидности у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет II типа

Макеенко В.Е.¹, Шумская Д.С.¹, Кибитов А.О.²

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

Обзорная статья

Резюме. Негативное влияние депрессии на течение и исход соматической патологии хорошо известно, однако, остается малоизученным вопрос о том, как соматические заболевания влияют на клиническую картину, течение и прогноз депрессии. Нет четкого представления о реальном уровне коморбидности соматических заболеваний у пациентов с депрессией, связи коморбидности с клиническими особенностями заболевания, возрастом и полом пациентов, а также с диагностическими вариантами депрессии. Наиболее распространенными вариантами соматической коморбидности с высоким уровнем инвалидизации и значительным вкладом в показатели смертности считаются метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет II типа (СД2). Все эти заболевания и состояния тесно связаны с депрессией общими патофизиологическими механизмами нейро-иммунно-метаболической и кардио-метаболической природы. Воспалительные процессы и факторы генетического риска играют важнейшую роль в работе этих механизмов. Цель: проанализировать существующие научные данные о частоте встречаемости МС, ССЗ и СД2 у пациентов с РДР и БАР в сравнительном аспекте с учетом возможных эффектов пола и возраста, а также выделить специфические клинические особенности коморбидных пациентов. Материал и методы: Проведен анализ научной литературы по теме коморбидности РДР и БАР с МС, ССЗ и СД2. Для анализа отбирались преимущественно мета-анализы и проспективные исследования с большими объемами изучаемых выборок. Результаты: По данным современных исследований МС обнаруживается в среднем у 30-35% пациентов как с БАР, так и с РДР с небольшим превалированием пациентов мужского пола. ССЗ выявляются в среднем у 18-20% пациентов с БАР и у 25-45% пациентов с РДР также с некоторым преобладанием пациентов мужского пола. СД2 имеется в среднем у 8-10% пациентов как с БАР, так и с РДР без различий по полу. Ни для БАР, ни для РДР не выявлены воспроизводимые и специфические клинические особенности коморбидных пациентов по сравнению с пациентами без коморбидности. Заключение: Необходимы дальнейшие исследования проблемы коморбидности депрессии и хронических соматических заболеваний, особенно с учетом отсутствия научных данных для российской популяции.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, коморбидность, метаболические нарушения, воспаление, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа.

Информация об авторах

Макеенко Владислава Евгеньевна* — e-mail: v.e.makeenko@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2479-7905>

Шумская Диана Сергеевна — e-mail: shumskaya.diana@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2859-8626>

Кибитов Александр Олегович — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Как цитировать: Макеенко В.Е., Шумская Д.С., Кибитов А.О. Проблема оценки уровня соматической коморбидности у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, и сахарный диабет II типа. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2024; 58:4-2:29-38. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1035>.



Конфликт интересов: Кибитов А.О. — заместитель главного редактора.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012)

The Problem of Assessing the Extent of Somatic Comorbidity in Patients with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases, and Type II Diabetes Mellitus

Makeenko Vladislava E., Shumskaia Diana S., Kibitov Alexander O.²

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

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

Review article

Summary. The deleterious impact of depression on the course and outcome of somatic illness is well understood, but the subject of how somatic diseases affect the clinical picture, course, and prognosis of depression has received little attention. There is a lack of awareness on the actual level of comorbidity of somatic diseases in patients with depression, as well as the relationship of comorbidity with clinical features of the disease, patient age, sex, and diagnostic variants of depression. Metabolic syndrome (MS), cardiovascular diseases (CVDs), and type II diabetes (T2D) are the most common comorbidities, causing significant impairment and contributing to mortality rates. All these diseases are closely related to depression through shared pathophysiologic mechanisms of neuro-immuno-metabolic and cardio-metabolic nature. Inflammatory processes and genetic risk factors play a crucial role in realization of these mechanisms. **Objective:** The aim of this study is to analyze the existent knowledge on prevalence of MS, CVDs, and T2D in patients with major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) in comparative aspect, taking into account possible effects of sex and age. Additionally, we strive to highlight the specific clinical features of comorbid patients. **Methods:** We conducted a literature review on the topic of comorbidity of MDD and BD with MS, CVDs, and T2D. We mostly selected meta-analyses and prospective studies with large samples. **Results:** According to current research, MS affects an average of 30-35% of individuals with both BD and MDD, with a minor predominance of male patients. CVDs are detected in an average of 18-20% of patients with BD and 25-45% of patients with MDD, also with a slight predominance of male patients. T2D affects an average of 8-10% of people with both BD and MDD, with no gender differences. There are no consistent and identifiable clinical signs that distinguish comorbid patients from non-comorbid patients for either BD or MDD. **Conclusion:** More research into the comorbidity of depression and chronic somatic diseases is required, particularly given the scarcity of scientific data for the Russian population.

Keywords: recurrent depressive disorder, bipolar disorder, comorbidity, metabolic disorders, inflammation, cardiovascular diseases, type II diabetes mellitus.

Information about the authors

Vladislava E. Makeenko* — e-mail: v.e.makeenko@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2479-7905>

Diana S. Shumskaia — e-mail: shumskaya.diana@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2859-8626>

Alexander O. Kibitov — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

To cite this article: Makeenko VE, Shumskaia DS, Kibitov AO. The Problem of Assessing the Extent of Somatic Comorbidity in Patients with Recurrent Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases, and Type II Diabetes Mellitus. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:29-38. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1035>. (In Russ.)

Conflict of interest: Alexander O. Kibitov — deputy chief editor.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center of PN» of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2026 (XSOZ 2024 0012)

Депрессия считается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности, вносит значительный вклад в общую нагрузку на систему здравоохранения и наносит значительный экономический ущерб разных уровней [24]. Предполагается, что столь существенное негативное влияние депрессии связано с высокой частотой соматической коморбидности среди пациентов с

депрессией: оценки доли коморбидных пациентов составляют от 68% [45] до 80% [26]. Столь высокая частота соматической коморбидности обусловлена, прежде всего, общими патофизиологическими механизмами нейро-иммуно-метаболической и кардио-метаболической природы с важнейшей ролью воспалительных процессов и существенным перекрытием генетических систем и фак-

торов генетического риска, что в наибольшей степени характерно для депрессии [1]. Определенную роль играют также общее ухудшение физического состояния психиатрических пациентов и влияние психофармакотерапии.

Наличие коморбидных соматических заболеваний приводит к полипрагмазии, увеличению продолжительности и частоты госпитализации в психиатрических стационарах и повышению частоты инвалидизации, а также влечет за собой существенное увеличение расходов на медицинское обслуживание таких пациентов [43]. Кроме того, у пациентов с сопутствующими заболеваниями значительно повышается риск суицидального поведения [19]. Крайне важным является учет коморбидной соматической патологии при оказании медицинской помощи [29]. Среди коморбидных пациентов часто выявляются случаи отсутствия должного лечения психического расстройства или некорректных назначений [14].

Под коморбидностью принято понимать существование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, с разными вариантами взаимодействия и взаимовлияния [13]. Данному состоянию присущ целый спектр свойств, характеризующих его как неоднородное, часто встречающееся явление. Взаимодействие заболеваний, возраста пациента и его лекарственного анамнеза значительно изменяет клиническую картину и течение коморбидных заболеваний, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс. Считается, что коморбидность наиболее распространена среди людей в возрасте 65 лет и старше. Однако всё чаще и люди среднего возраста (45–64 лет и моложе) сталкиваются с несколькими заболеваниями одновременно [5]. Помимо возраста, низкий социально-экономический статус может приводить к более высокой распространенности коморбидных заболеваний [36]. В систематическом обзоре 10 исследований с участием врачей в семи разных странах были выявлены общие проблемы ведения коморбидных пациентов: фрагментарное лечение; отсутствие клинических рекомендаций и доказательной базы; трудности в совместном принятии терапевтических решений [43].

В последнее время в научной литературе часто упоминается такое понятие как мультиморбидность [2]. Одним из вариантов определения мультиморбидности является сочетание нескольких заболеваний, ни одно из которых не является ведущим [47]. Выдвигаются многочисленные гипотезы о причинах мультиморбидности, предполагающие общие механизмы развития компонентов данного состояния [44].

Анализ причин, клинических вариантов и исходов коморбидных состояний с участием депрессии сталкивается с важной проблемой условно одностороннего взгляда на проблему: большинство исследований сфокусировано на изучении влияния депрессии на течение соматических за-

болеваний у первично соматических пациентов. Негативное влияние депрессии на течение и исход соматической патологии хорошо известно и имеет надежную доказательную базу в отношении значительного спектра широко распространенных хронических соматических заболеваний, в том числе, таких тяжелых и угрожающих жизни, как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и онкологические заболевания [1,14].

Однако, остается малоизученным вопрос о том, как соматические заболевания влияют на течение и прогноз депрессии [23]. Исследований, посвященных анализу соматической коморбидности у психиатрических пациентов, в частности, пациентов с депрессией, значительно меньше и качество доступных данных существенно хуже. Показано, что у пациентов с депрессией на 15-20 лет раньше появляется соматическая коморбидность, тяжелая инвалидизация и более ранний смертельный исход [14], однако, влияние соматических заболеваний на клиническую картину, прогноз, варианты исхода депрессии остается во многом неизученным.

Нет четкого представления о реальной частоте встречаемости соматических заболеваний у пациентов с депрессией, а также связи коморбидности с тяжестью течения депрессивного расстройства, возрастом и полом пациентов.

Особенно важным представляется оценка этих параметров в рамках двух нозологических форм расстройств настроения (РДР и БАР) в сравнительном аспекте. Не имеется также определенных представлений, какие именно специфические черты со стороны клинической картины депрессии в рамках основных нозологических форм имеют пациенты с коморбидными соматическими заболеваниями и есть ли связь этих черт с определенными типами соматических заболеваний.

Так как изучить все вариации коморбидности в одной работе не представляется возможным, мы остановились на наиболее распространенных вариантах соматической коморбидности с высоким уровнем потенциальной инвалидизации и значительным вкладом в показатель смертности: метаболический синдром (МС) [39], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [25] и сахарный диабет II типа (СД2) [28].

Цель настоящего обзора: проанализировать существующие научные данные о частоте встречаемости МС, ССЗ и СД2 у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством, а также выделить специфические клинические особенности коморбидных пациентов с учетом возможных эффектов пола и возраста. Данные исследований, размеры выборок и характеристики исследований представлены в Таб.1. для анализа отбирались преимущественно мета-анализы и проспективные исследования с большими объемами изучаемых выборок.

Метаболический синдром

Метаболический синдром — прокоагулянтное и провоспалительное состояние, характеризую-

щееся повышенной активностью воспалительных цитокинов и повышающее риск развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и хронических заболеваний почек [30]. Это состояние включает в себя абдоминально-висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень липопротеидов высокой плотности. Число людей с диагностированным метаболическим синдромом постоянно увеличивается и на сегодня метаболический синдром затронул уже более миллиарда человек во всём мире [39].

БАР. Частота выявления метаболического синдрома у пациентов с БАР, согласно различным исследованиям, может варьироваться от 8% до 56% [4]. Такая сильная вариабельность во многом зависит от пола и возраста пациента, его места проживания, назначенной лекарственной терапии, дизайна исследования [40]. Однако большинство исследований показывают, что распространенность метаболического синдрома среди пациентов с БАР значительно выше, чем у здоровых лиц [3]. Одной из версий является вовлечение метаболических нарушений в этиологию и патогенез БАР [41]. Другим объяснением может быть побочные эффекты некоторых лекарств, например, антипсихотиков второго поколения, которые увеличивают риск развития дислипидемии [6], однако более поздние исследования не подтвердили это предположение, в том числе на уровне риска развития метаболического синдрома [14].

В проспективном исследовании Grover и соавт. (2020г.) проводилась оценка распространенности метаболического синдрома в небольшой когорте у 59 пациентов с БАР в течение 5 лет [18] (Табл.). Изначальная распространенность метаболического синдрома составляла 54,2%, которая увеличилась до 66,1% к концу исследования. Во французской когорте пациентов распространенность метаболического синдрома составила 18,5%, а при стратификации по полу составила 22,8% у мужчин и 15,5% у женщин [16] (Таб.). В исследовании китайской популяции с использованием мета-анализа 45 исследований. (N=1562) частота выявления МС у пациентов с БАР составила в целом 33%, при этом у мужчин — 41,41%, у женщин — 26,83% [46] (Таб.). В систематическом обзоре и мета-анализе 198 публикаций. (N=5627) Vancampfort и соавт. (2015г.) этот показатель составил 31,7% [48] (Таб.).

Опубликовано не так много данных о клинических изменениях в течение биполярного расстройства у коморбидных пациентов, но можно выделить корреляции с отдельными метаболическими изменениями. Например, ожирение у пациентов с биполярным расстройством связано с ухудшением показателей вербальной памяти, скорости психомоторной обработки информации и устойчивого внимания [38]. Метаболический синдром, ожирение и нарушение метаболизма глюкозы могут рассматриваться как факторы риска ухудшения исходов биполярного расстройства [15].

Предполагается, что в основе развития метаболического синдрома и депрессии лежат общие патофизиологические, биологические и поведенческие механизмы [22]. Распространенность метаболического синдрома у пациентов с депрессией так же, как и у пациентов с БАР, выше по сравнению со здоровыми лицами: БАР — 46,9%, РДР — 35,1%, контрольная группа — 22,1% [33] (Таб.). Примерно такие же значения были получены в исследовании Vancampfort и соавт. (2015г.): распространенность метаболического синдрома у пациентов с депрессией составила 31,3%. При изучении относительного риска развития метаболического синдрома между пациентами с тяжелым депрессивным расстройством и пациентами с биполярным расстройством существенной разницы обнаружено не было [48] (Таб.).

Таким образом, имеются ограниченные сведения о том, что коморбидный метаболический синдром оказывает негативное влияние на течение БАР, однако, специфических клинических особенностей у пациентов с РДР и МС обнаружено не было. Возможно, это связано с тем, что исследований на эту тему проводится недостаточно. Риск развития МС также не отличается у пациентов с БАР и РДР. В некоторых исследованиях было обнаружено, что коморбидный метаболический синдром чаще встречается у мужчин как с БАР, так и с РДР.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из самых распространенных проблем среди населения всего мира и главной причиной смертности [25].

РДР. Имеется представление, что пациенты с депрессивным расстройством подвержены более высокому риску развития ССЗ [25], например, тяжелая депрессия связана с развитием сердечной недостаточности [10]. Результаты когортного проспективного исследования, проведенного в Китае в течение 12 лет Meng и соавт. (2020г.) [31], показали большую частоту встречаемости ССЗ и их вариантов среди пациентов с депрессивным расстройством, измеренную за весь период наблюдения (Таб.). Частоты в двух группах исследования, размеры которых отличались на порядок (1гр. — 512 712 чел, 2 гр. — 26 298 чел) оказались близки для инсульта (3,5-8%), однако в большей по размеру выборке частоты ишемической болезни сердца (ИБС) (4,9%) и гипертонической болезни (31,9%) оказались значительно ниже, чем в меньшей по размеру группе (25,8% и 57,6% соответственно). Существенным ограничением исследования является крайне широкий диапазон возраста участников.

В 2018 году Case, S.M. и его коллеги (2018г.) провели проспективное исследование на протяжении 5 лет, в котором участвовали 28,726 человек без сердечно-сосудистых заболеваний на этапе включения в исследование (Таб.). Оказалось, что в целом суммарно у 15% пациентов с депрессией были обнаружены ССЗ на протяжении 5 лет

Таблица. Оценки распространенности соматических заболеваний у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) и биполярным аффективным расстройством (БАР)
Table. Estimates of somatic illness prevalence in patients with bipolar disorder (BD) and recurrent depression (RDR)

Соматическая патология	Оценка распространенности (%)		Тип исследования и размер выборки	Источник	Примечание
Сердечно-сосудистые заболевания	РДР	около 15%	Проспективное, наблюдение в течение 5 лет. (N=28 726)	Case S. M. et al [9]	
		1)Гипертоническая болезнь — 31.9%, ИБС — 4.9% Инсульт — 3.5% 2)Гипертоническая болезнь — 57.6% ИБС — 25,8% Инсульт — 8.0%	Когортное проспективное исследование. Наблюдение в течение 12 лет. Исследование включало 2 выборки: 1.N= 512 712; 2.N=26 298.	Meng R. et al [31]	Широкий диапазон возраста участников: от 30 до 104 лет.
	БАР	8,4%	Мета-анализ 92 исследований. (N=3 211 768)	Correll C. U. et al [11]	
		20%	Ретроспективное. (N=120)	Munoli R. N. et al [32]	
		22,6%	Ретроспективное. (N=97)	Oreški I. et al [35]	
Метаболический синдром	РДР	35,1%	Перекрестное исследование, соответствующее второму этапу когортного исследования. (N=972)	Moreira F. P. et al [33]	Выборка молодых людей в возрасте 24-30 лет.
		31,3%	Систематический обзор и мета-анализ. 198 публикаций. (N=5415)	Vancampfort D. et al [48]	
	БАР	66,1%	Проспективное. время наблюдения 5 лет (N=59)	Grover S. et al [18]	
		18,5%	Когортное исследование (N=654)	Godin O. et al [16]	
		33%	Систематический обзор и мета-анализ. 45 исследований. (N=1562)	Tao H. et al [46]	
		31,7%	Систематический обзор и мета-анализ 198 публикаций. (N=5627)	Vancampfort D. et al [48]	
		46,9%	Перекрестное исследование, соответствующее второму этапу когортного исследования. (N=972)	Moreira F. P. et al [33]	Выборкой молодых людей в возрасте 24-30 лет.
Сахарный диабет II типа	РДР	8,7%	Мета-анализ. 161 исследование. (N=15,8834)	Vancampfort D. et al [49]	
		8,5%	Проспективное исследование (N=2525)	Schmitz N. et al [42]	
	БАР	9,6%	Систематический обзор и мета-анализ. 49 исследований. (N=342,826)	Liu Y. K. et al [27]	
		9,4%	Систематический обзор и мета-анализ. 19 исследований. (N=6595)	Vancampfort D. et al [50]	

[9]. При анализе распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола, некоторые исследования указывают на то, что у мужчин они встречаются чаще [37]. Достоверных данных о специфических клинических особенностях пациентов с РДС и ССЗ мы не обнаружили.

БАР. Пациенты с БАР имеют более высокий риск преждевременной смерти, по разным оценкам снижение ожидаемой продолжительности жизни у таких пациентов составляет около 10–15 лет [12]. Мета-анализ Hayes J. F и соавторов (2015г.), посвященный изучению преждевременной смертности у пациентов с БАР, установил, что такие пациенты сталкиваются с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с биполярным расстройством различна в разных исследованиях, что может быть связано с дизайном исследования, возрастом и полом участников. Так, например, частота выявления ССЗ при биполярном расстройстве составила 8,4% по данным мета-анализа на выборке из 3 211 768 пациентов [11] (Табл.). Ретроспективное исследование на небольшой выборке, проведенное в Индии, выявило частоту ССЗ на уровне 20% и ССЗ были наиболее часто встречающейся соматической патологией у пациентов с БАР [34] (Табл.). Близкую частоту в 22,6% выявило исследование, проведенное в Хорватии [35] (Табл.). Таким образом, вновь видно снижение частоты регистрации коморбидных ССЗ при увеличении выборок и применении методологии мета-анализов.

Мы не обнаружили специфических клинических особенностей у пациентов с БАР и коморбидной кардиологической патологией. Отмечается, что артериальная гипертензия не оказывает существенного влияния на течение биполярного расстройства [15].

Сахарный диабет II типа (СД2)

РДР. Механизмы, связывающие сахарный диабет II типа и депрессию, еще не до конца изучены и требуют более детального рассмотрения. С точки зрения клинической практики, пациенты с коморбидными депрессией и СД2 менее склонны следовать назначенному лечению, им чаще приходится обращаться за медицинской помощью, а лечение таких пациентов обходится дороже [8]. Если депрессия и сахарный диабет II типа протекают одновременно, это может привести к более серьезным последствиям, таким как госпитализация или даже самоубийство [21].

Согласно результатам недавнего мета-анализа, включающего 161 исследование (N=15,8834), частота встречаемости сахарного диабета II типа у пациентов с первичной депрессией составила 8,7% [49] (Табл.). Канадские учёные провели исследование, в котором участвовали 436 пациентов с депрессией и сопутствующими нарушениями обмена веществ. У 8,5% из них развился сахарный диабет. В то же время у 595 пациентов с депрессией, но без сопутствующих заболеваний, риск

развития диабета был значительно ниже — всего 1,5%. Таким образом, учёные пришли к выводу, что пациенты с коморбидными состояниями имеют самый высокий риск развития сахарного диабета [42] (Таб.).

БАР. Частота выявления СД2 у пациентов с БАР согласно данным мета-анализа 49 исследований (N=342,826) Liu Y. K. и соавт. (2022г.) составляет около 9,6% [27] (Таб.), примерно такие же данные (9,4%) были получены и в предыдущем мета-анализе 19 исследований (N=6595) Vancampfort и соавт. (2015г.) [50]. Наличие инсулинорезистентности может влиять на течение БАР и такие пациенты имеют более тяжелое течение заболевания и менее восприимчивы к лечению [7]. У таких пациентов может наблюдаться неадекватный ответ на психофармакотерапию и быстроциклическое течение [32]. Различий в зависимости от пола не выявлено.

Таким образом, имеются ограниченные данные о специфических особенностях течения биполярного расстройства, сопровождающегося сахарным диабетом II типа, для РДР подобных особенностей не обнаружено. Возможно, это обусловлено недостаточным количеством исследований на данную тему. Риск развития сахарного диабета второго типа примерно одинаков у пациентов с униполярным депрессивным расстройством и у пациентов с биполярным расстройством.

Обсуждение

По результатам проведенного анализа существующих научных данных о частоте встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством, показана высокая частота коморбидности в обеих нозологических группах. В среднем сердечно-сосудистые заболевания выявляются у 18-20% пациентов с БАР и у 25-45% пациентов с РДР при отсутствии значимых клинических различий и некотором превалировании коморбидных пациентов мужского пола. Подобный анализ выявил в среднем близкие оценки частоты для пациентов с БАР и РДР выявления метаболического синдрома на уровне 30-35%, также с небольшим превалированием пациентов мужского пола, и для сахарного диабета II на уровне 8-10% без различий по полу. Явных, воспроизводимых и специфических клинических особенностей коморбидных пациентов не обнаружено.

В целом, наши результаты важны с точки зрения оценки реальной частоты коморбидности депрессии и двух ее нозологических вариантов с наиболее частыми, тяжелыми и взаимосвязанными на уровне системного воспаления и метаболических нарушений соматическими заболеваниями. Достаточно высокая частота коморбидности подчеркивает необходимость тщательного изучения клинических особенностей таких пациентов и разработки подходов к особым вариантам комплексной терапии.

Сходные частоты метаболического синдрома и сахарного диабета II у пациентов с БАР и РДР могут быть проявлением единства сложных механизмов этиологии и патогенеза, во многом общих для депрессии и этих соматических заболеваний, затрагивающих многочисленные звенья нейро-иммунно-метаболических процессов с вовлечением системного воспаления. Более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РДР может быть связана с более старшим средним возрастом пациентов в целом. Проблема корректной оценки возрастного фактора важна при оценке как текущей коморбидности в данный момент времени, так и при оценке уровней рисков для пациентов с депрессией, однако в большинстве исследований этому фактору не уделяется должного внимания, что может повлиять на результаты исследования.

Важным представляется понимание и трактовка факта превалирования пациентов мужского пола в случае анализа коморбидности депрессии (как пациентов с РДР, так и пациентов с БАР) и сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, но не в случае для сахарного диабета II. Вероятно, это может быть связано с известным фактом более низкой обращаемости пациентов с депрессией мужского пола как с соматическими проблемами, так и с проблемами психического здоровья. В результате в поле зрения врачей-психиатров оказываются объективно более тяжелые пациенты мужского пола, чем пациентки женского пола со сравнимыми характеристиками возраста и стажа заболевания, что может приводить к условному «накоплению» более тяжелых пациентов как с соматической, так и с психиатрической точек зрения в мужской части изучаемых когорт. Если это предположение верно, то отсутствие различий между мужчинами и женщинами в отношении коморбидности для сахарного диабета II может быть следствием значительной объективной тяжести соматического заболевания, что нивелирует искажения вследствие разного уровня обращаемости.

Имеется ряд ограничений нашего исследования. В контексте проблемы, рассматриваемой в этом обзоре, опубликовано значительно больше

материалов, касающихся биполярного расстройства в ущерб исследованиям рекуррентного депрессивного расстройства, что могло существенно повлиять на результаты анализа. Кроме того, важным представляется оценка эффектов психофармакотерапии. Стабилизаторы настроения и антипсихотики, применяемые в терапии БАР, могут вызывать увеличение веса, а также нарушения в углеводном обмене [17]. Кроме того, такие пациенты получают меньше наблюдения и лечения, чем население в целом, несмотря на большую потребность [51]. В данном анализе мы не рассматривали этот вопрос отдельно, как и в большинстве изученных нами разнообразных исследований.

Важным результатом проведенного обзора научной литературы можно считать крайне малое количество исследований, посвященных ответу на важный с научной и практической точки зрения вопрос: как и чем с клинической точки зрения отличаются пациенты с депрессией с коморбидными соматическими заболеваниями от тех, у кого таких заболеваний нет. Были найдены немногочисленные статьи, освещающие данный вопрос для некоторых вариантов соматической патологии. Эта часть цели нашей работы остается решенной только частично, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературы обнаружил высокую частоту коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством. Достаточно высокая частота коморбидности подчеркивает необходимость тщательного изучения клинических особенностей таких пациентов и разработки подходов к особым вариантам комплексной терапии. Необходимы дальнейшие исследования проблемы коморбидности хронических соматических заболеваний и депрессии, особенно с учетом отсутствия научных данных для российской популяции.

Литература / References:

1. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. *Терапевтический Архив*. 2018;12(90):122–132. Neznanov NG, Kibitov AO, Rukavishnikov GV, & Mazo GE. The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(12):122–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
2. Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Пинахина Д.В., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г., Мазо

- Г.Э. Концепция мультиморбидности как интегративный метод изучения механизмов формирования психических и соматических заболеваний. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2023;4(57):8–19. Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Pinakhina DV, Kibitov AO, Neznanov NG, Mazo GE. Multimorbidity concept as integrative research method of mental and somatic disorders mechanisms. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2023;57(4):8–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-854>

3. Almasabi AA. *Metabolic Abnormalities, Cognitive Functions, and Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2020;10:1105-1110.
4. Babić D, Maslov B, Martinac M, Nikolić K, Uzun S, Kozumplik O. *Bipolar disorder and metabolic syndrome: comorbidity or side effects of treatment of bipolar disorder. Psychiatria Danubina.* 2010;1(22):75-78.
5. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet (London, England).* 2012;9836(380):37-43.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
6. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. *Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Expert Opinion on Drug Safety.* 2020;3(19):295-314.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713091>
7. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. *The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. Annals of Medicine.* 2013;2(45):171-181.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2012.687835>
8. Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A. *Diabetes and depression. Current Psychiatry Reports.* 2011;1(13):26-30.
<https://doi.org/10.1007/s11920-010-0165-z>
9. Case SM, Sawhney M, Stewart JC. *Atypical depression and double depression predict new-onset cardiovascular disease in U.S. adults. Depression and Anxiety.* 2018;1(35):10-17.
<https://doi.org/10.1002/da.22666>
10. Chen Y, Peng W, Pang M, Zhu B, Liu H, Hu D et al. *The effects of psychiatric disorders on the risk of chronic heart failure: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. Frontiers in Public Health.* 2024;12:1306150.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1306150>
11. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P. et al. *Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA).* 2017;2(16):163-180.
<https://doi.org/10.1002/wps.20420>
12. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. *Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. JAMA psychiatry.* 2013;9(70):931-939.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
13. Fortin M, Hudon C, Haggerty J, Akker MV, Almirall J. *Prevalence estimates of multimorbidity: a comparative study of two sources. BMC health services research.* 2010;10:111.
<https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-111>
14. Fountoulakis KN, Karakatsoulis GN, Abraham S, Adorjan K, Ahmed HU, Alarcón RD et al. *Somatic multimorbidity and disability in patients with psychiatric disorders in comparison to the general population: a quasi-epidemiological investigation in 54,826 subjects from 40 countries (COMET-G study). CNS spectrums.* 2024;2(29):126-149.
<https://doi.org/10.1017/S1092852924000026>
15. Giménez-Palomo A, Gomes-da-Costa S, Dodd S, Pachiarotti I, Verdolini N, Vieta E, Berk M. *Does metabolic syndrome or its component factors alter the course of bipolar disorder? A systematic review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2022;132:142-153.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.026>
16. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L et al. *Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. The Journal of Clinical Psychiatry.* 2014;10(75):1078-1085.
<https://doi.org/10.4088/JCP.14m09038>
17. Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, Doornbos B, Bakker PR, Al Hadithy A et al. *Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. European Journal of Clinical Pharmacology.* 2018;11(74):1485-1489.
<https://doi.org/10.1007/s00228-018-2517-2>
18. Grover S, Mehra A, Chakravarty R, Jagota G, Sahoo S. *Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. Asian Journal of Psychiatry.* 2020;47:101876.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101876>
19. Gürhan N, Beşer NG, Polat Ü, Koç M. *Suicide Risk and Depression in Individuals with Chronic Illness. Community Mental Health Journal.* 2019;5(55):840-848.
<https://doi.org/10.1007/s10597-019-00388-7>
20. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. *A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2015;6(131):417-425.
<https://doi.org/10.1111/acps.12408>
21. Kim G-M, Woo JM, Jung SY, Shin S, Song HJ, Park J et al. *Positive association between serious psychiatric outcomes and complications of diabetes mellitus in patients with depressive disorders. International Journal of Psychiatry in Medicine.* 2015;2(50):131-146.
<https://doi.org/10.1177/0091217415605024>
22. Kim H-B, Wolf BJ, Kim J-H. *Association of metabolic syndrome and its components with the risk of depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Journal of Affective Disorders.* 2023;323:46-54.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.049>
23. Kok GD, Bockting CL, Burger H, Hannig W, Pijnenborg GH, Cuijpers P, Hollon SD. *Double trouble: does co-morbid chronic somatic illness increase risk for recurrence in depression? A systematic review. PloS One.* 2013;3(8):e57510.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057510>

24. König H, König HH, Konnopka A. The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019;29:e30. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000180>
25. Krittanawong C, Maitra NS, Qadeer YK, Wang Z, Fogg S, Storch EA et al. Association of Depression and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine*. 2023;9(136):881–895. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036>
26. Latas M, Stefanovski B, Mihaljević-Peleš A, Memić Serdarević A, Pajević I, Zivlak Radulović N et al. Diagnostic psychiatric and somatic comorbidity in patients with depression in the Western Balkan countries. *PloS One*. 2024;1(19):e0295754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295754>
27. Liu YK, Ling S, Lui LMW, Ceban F, Vinberg M, Kessing LV et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2022;300:449–461. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.110>
28. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pitaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2020;2(18):104–109. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>
29. Maehder K, Löwe B, Härter M, Heddaeus D, Scherer M, Weige A. Management of comorbid mental and somatic disorders in stepped care approaches in primary care: a systematic review. *Family Practice*. 2019;1(36):38–52. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmy122>
30. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018;1(36):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
31. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y et al. Association of Depression With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Adults in China. *JAMA network open*. 2020;2(3):e1921043. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21043>
32. Miola A, Alvarez-Villalobos NA, Ruiz-Hernandez FG, De Filippis E, Veldic M, Prieto M L et al. Insulin resistance in bipolar disorder: A systematic review of illness course and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*. 2023;334:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.068>
33. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F et al. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;92:119–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>
34. Munoli RN, Praharaj SK, Sharma PSVN. Co-morbidity in Bipolar Disorder: A Retrospective Study. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2014;3(36):270–275. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.135377>
35. Oreški I, Jakovljević M, Aukst-Margetić B, Orlić ZC, Vuksan-Čusa B. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Psychiatria Danubina*. 2012;1(24):80–85.
36. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2016;2:16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
37. Reininghaus B, Riedrich K, Dalkner N, Lehner LA, Rieger A, Hamm C et al. Physical health in individuals with psychiatric disorders in Austria. *Journal of Affective Disorders*. 2019;257:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.045>
38. Restrepo Moreno S, Valencia JG, Vargas C, López-Jaramillo C. Cognitive performance in patients with bipolar disorder and metabolic syndrome. *Revista Colombiana de Psiquiatria (English ed.)*. 2019;3(48):149–155. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.10.004>
39. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;2(20):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
40. Salvi V, D'Ambrosio V, Rosso G, Bogetto F, Maina G. Age-specific prevalence of metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011;1(65):47–54. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02160.x>
41. Sanchez-Ruiz JA, Coombes BJ, Pazdernik VM, Melhuish Beaupre LM, Jenkins GD, Pendegraft RS et al. Clinical and genetic contributions to medical comorbidity in bipolar disorder: a study using electronic health records-linked biobank data. *Molecular Psychiatry*. 2024;29(9):2701–2713. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02530-8>
42. Schmitz N, Deschênes SS, Burns RJ, Smith KJ, Lesage A, Strychar I et al. Depression and risk of type 2 diabetes: the potential role of metabolic factors. *Molecular Psychiatry*. 2016;12(21):1726–1732. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.7>
43. Sinnott C, Mc Hugh S, Browne J, Bradley C. GPs' perspectives on the management of patients with multimorbidity: systematic review and synthesis of qualitative research. *BMJ open*. 2013;9(3):e003610. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003610>
44. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2022;1(8):48. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>
45. Šprah L, Dernovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC psychiatry*. 2017;1(17):2. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1172-3>

46. Tao H, Shen D, Zhou Y, Sun F, Li G, Jin W. A Systematic Review and Meta-Analysis of Metabolic Syndrome Prevalence in Chinese Inpatients with Bipolar Disorder. *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(9):587-592. <https://doi.org/10.1055/a-1882-8423>
47. Tugwell P, Knottnerus JA. Multimorbidity and Comorbidity are now separate MESH headings. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019;105:vi-viii. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.11.019>
48. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, Rosenbaum S, Correll CU Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2015;3(14):339-347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
49. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, Stubbs B. Type 2 Diabetes in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Estimates and Predictors. *Depression and Anxiety*. 2015;10(32):763-773. <https://doi.org/10.1002/da.22387>
50. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, Stubbs B. Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;11(76):1490-1499. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09635>
51. Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ open*. 2013;4(3):e002373. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002373>

Сведения об авторах

Макеенко Владислава Евгеньевна — врач-психиатр отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: v.e.makeenko@mail.ru

Шумская Диана Сергеевна — лаборант-исследователь отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: shumskaya.diana@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, член правления Российского общества психиатров (РОП), председатель секции РОП по психиатрической генетике, координатор Российского национального консорциума по психиатрической генетике; и.о. заведующего лабораторией клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru

Поступила 10.09.2024

Received 10.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Коморбидность депрессии и метаболического синдрома: к вопросу о каузальных или ассоциативных связях

Петрова Н.Н.¹, Семенова Н.В.², Малышко Л.В.²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

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

Обзорная статья

Резюме. Проблема частой коморбидности между депрессией и метаболическим синдромом известна медицине давно. Однако, появляется все больше данных о совместном течении данных состояний. В нарративном обзоре представлены актуальные научные данные о взаимосвязи метаболического синдрома и депрессии, а также результаты исследований влияния антидепрессантов на развитие метаболических нарушений. Обзор базируется на анализе 75 публикаций, размещенных в библиографических базах РИНЦ и Medline.

Несмотря на многочисленные результаты исследований, доказывающих коморбидность депрессии и метаболического синдрома, вопрос об их причинно-следственной связи остается открытым. Представленные материалы дополняют представления об ассоциациях метаболического синдрома и депрессии, а также позволяют учитывать механизмы коморбидности данных состояний при выборе антидепрессантов.

Ключевые слова: депрессия, метаболический синдром, антидепрессанты, сахарный диабет, индекс массы тела.

Информация об авторах

Петрова Наталия Николаевна — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Семенова Наталия Владимировна — e-mail: nvs@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>

Малышко Лариса Владимировна* — e-mail: lora5497@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5470-4359>

Как цитировать: Петрова Н.Н., Семенова Н.В., Малышко Л.В. Коморбидность депрессии и метаболического синдрома: к вопросу о каузальных или ассоциативных связях. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-2:39-46. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1033>.

Конфликт интересов: Петрова Н.Н. — член редакционной коллегии. Соавтор Петрова Наталия Николаевна была привлечена для консультативной работы на безвозмездной основе.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Comorbidity of depression and metabolic syndrome: on the question of causal or associative connections

Natalia N.Petrova¹, Natalia V. Semenova², Larisa V. Malyshko²

¹St. Petersburg State University, Russia

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

Review article

Summary. The problem of frequent comorbidity between depression and metabolic syndrome has been known to medicine for a long time. However, there is more and more data on the joint course of these states. The narrative review presents current scientific data on the relationship between metabolic syndrome and depression, as well as the results of studies on the effect of antidepressants on the development of metabolic disorders. The review is based on an analysis of 75 publications published in the bibliographic databases of the RSCI and Medline.

Автор, ответственный за переписку: Малышко Лариса Владимировна — e-mail: lora5497@yandex.ru

Corresponding author: Larisa V. Malyshko — lora5497@yandex.ru

Despite numerous research results proving the comorbidity of depression and metabolic syndrome, the question of their causal relationship remains open. The presented materials complement the understanding of the associations of metabolic syndrome and depression, and also allow us to take into account the mechanisms of comorbidity of these conditions when choosing antidepressants.

Information about the authors:

Natalia N. Petrova — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Natalia V. Semenova — e-mail: nvs@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2798-8800>

Larisa V. Malyshko* — lora5497@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5470-4359>

To cite this article: Petrova NN, Semenova NV, Malyshko LV. Comorbidity of depression and metabolic syndrome: on the question of causal or associative connections. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:39-46. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1033>. (In Russ.)

Conflict of interest: Natalia N. Petrova — member of the editorial board. Co-author Natalia N. Petrova was involved in consulting work on a pro bono basis.

The study was performed within the framework of the state assignment of the «V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia» 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

Метаболический синдром (МС) характеризуется группой показателей сердечно-сосудистого риска, состоящих из центрального ожирения, высокого уровня триглицеридов, низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокого кровяного давления и повышенного уровня глюкозы натощак или диабета [4, 21]. Считается, что МС можно диагностировать при наличии как минимум трех из следующих характеристик: повышенный уровень артериального давления (систолическое давление ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое давление ≥ 85 мм рт. ст.); окружность талии > 94 см у мужчин и 80 см у женщин; гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л); холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин; уровень глюкозы натощак ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л. [3-5]. МС можно концептуализировать как серьезную угрозу для здоровья, которая требует быстрой идентификации, учитывая потенциально обратимое течение на ранних этапах.

Несмотря на то, что частая коморбидность метаболического синдрома МС и депрессии не вызывает сомнений [19], связь между этими состояниями до сих пор изучена недостаточно. Несколько метаанализов и обзоров показали двунаправленную связь между депрессией и МС: МС чаще встречается у людей с депрессией по сравнению с лицами, не страдающими депрессией, а люди с депрессией имеют более высокий риск развития МС [48, 51, 30, 67].

В то же время есть исследования, которые не показали связи между депрессией и МС [17] или установили связь только с определенными компонентами МС [42, 54]. Было высказано предположение о двунаправленной связи между этими состояниями [53, 41], но продольных исследований, которые могли бы уточнить этот вывод, мало [51].

Депрессии и метаболический синдром: поиски каузальной связи

Как МС, так и депрессия являются важными проблемами общественного здравоохранения. Депрессией страдают более 300 миллионов человек во всем мире [72], а распространенность МС составляет от 20 до 25% среди взрослых [35], с некоторыми гендерными различиями (22% у женщин и 24% у мужчин.) [22, 61]. Хотя данные о распространенности МС у пациентов с депрессией неоднородны, она может достигать 30% [5]. У пожилых людей одновременное присутствие этих двух расстройств привело к появлению понятия «сосудистой депрессии» — своеобразного подтипа депрессивного расстройства, при котором метаболическая дисрегуляция может привести к значительному повреждению кровеносных сосудов [36].

Несколько метаанализов когортных исследований показали, что депрессия является независимым фактором риска развития МС [30, 48]. Есть данные, что депрессия увеличивает риск МС на 34% в перекрестных исследованиях и на 52% в когортных исследованиях. И наоборот, у пациентов с МС риск депрессии был в 1,27 раза (поперечные исследования) и в 1,49 раза (групповые исследования) выше, чем в контрольной группе [51].

В то же время, наблюдательные исследования влияния МС на риск депрессии оказались безрезультатными. Некоторые когортные исследования показали, что МС не может независимо предсказывать риск депрессии [70, 50], однако в некоторых публикациях предполагается значительная положительная связь [2, 3], которая, вероятно, связана с такими факторами, как физическая активность [37, 15] и диета [44]. Кроме того, обнаружено, что МС является фактором риска депрессии только у женщин [69]. Проспективное когортное исследование среди населения Франции показало, что МС связан с впервые возникшими депрессивными симптомами в группе более молодого воз-

раста, но не у пациентов старшего возраста [2]. Эти данные показали, что риск депрессии среди пациентов с МС может различаться в зависимости от определения МС и таких характеристик участников, как возраст и пол.

В результате систематического обзора, изучающего связь между различными подтипами депрессии и МС, было обнаружено 96 статей, 6 из которых были включены в обзор [24]. Во всех публикациях была продемонстрирована связь атипичной депрессии с МС при отсутствии связи с меланхолическим и другими подтипами депрессии. Распространенность МС была значительно выше именно среди лиц с атипичной депрессией. Авторы сделали вывод, что выявление клинических особенностей депрессии может быть решающим фактором для лучшего понимания ее коморбидности с МС и выяснения патофизиологических путей этой ассоциации, что необходимо для оптимизации стратегий профилактики и лечения этих расстройств. Следует отметить, что ожирение связано как с атипичной депрессией [58], так и с метаболическим синдромом [33].

Результаты когортного Бразильского исследования здоровья взрослых (ELSA-Бразилия) указывают на то, что депрессия является фактором риска МС и подчеркивают необходимость следить за метаболическими и сердечно-сосудистыми изменениями при наличии депрессии [25]. В течение 4-летнего периода наблюдения оценивали связь между депрессией (диагноз и тяжесть) и МС (компоненты, диагноз и траектория) на примере 13 883 участников ELSA-Бразилия. Исходная депрессия была положительно связана с выздоровлением (ОШ = 1,59, 95% ДИ 1,18–2,14), эпизодическим (ОШ = 1,45, 95% ДИ 1,09–1,91) и стойким (ОШ = 1,70, 95% ДИ 1,39–2,07) МС. Исходная депрессия также была связана с большей окружностью талии (ОШ = 1,47, 95% ДИ 1,23–1,75), высоким уровнем триглицеридов (ОШ = 1,23, 95% ДИ 1,02–1,49), низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ОШ = 1,30, 95%). ДИ 1,08–1,56) и гипергликемией (ОШ = 1,38, 95% ДИ 1,15–1,66) при последующем наблюдении. Наличие трех или более компонентов МС при последующем наблюдении было связано с исходной депрессией с положительным эффектом «доза-эффект» (ОШ = 1,77, 95% ДИ 1,29–2,43; ОШ = 1,79, 95% ДИ 1,26–2,54; ОШ = 2,27, 95% ДИ 1,50–3,46 соответственно). Сила связи была выше при тяжелой депрессии по сравнению с умеренной и легкой депрессией [25].

Метаанализ показал, что депрессия положительно связана с таким компонентом МС, как центральное ожирение [73]. Кроме того, у пациентов с депрессией наблюдается значительное повышение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина ЛПВП [20]. Поперечное исследование выявило, что депрессия связана с повышенным артериальным давлением у пожилых людей, особенно у мужчин [7]. Анализ с использованием сводных данных консорциума репликации и метаанализа DIAbetes Genetics Replication And Meta-

analysis (DIAGRAM) продемонстрировал наличие положительной генетической корреляции между депрессией и диабетом 2 типа [62].

Попытка обнаружить, связана ли генетически прогнозируемая депрессия с риском развития МС и его компонентов, и наоборот [74], была предпринята в рамках двунаправленного исследования менделевской рандомизации (MR) с двумя выборками, с использованием данных суммарного уровня из наиболее полных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) депрессии ($n = 2\,113\,907$), МС ($n = 291\,107$), окружности талии ($n = 462\,166$), гипертонии ($n = 463\,010$), уровня глюкозы в крови натощак (FBG, $n = 281\,416$), триглицеридов ($n = 441\,016$), холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C, $n = 403\,943$). В качестве основного метода применялся метод взвешивания обратной дисперсии случайных эффектов (IVW). Результаты показали, что генетически прогнозируемая депрессия была значительно положительно связана с риском развития МС (ОШ: 1,224, 95% ДИ: 1,091–1,374, $p = 5,58 \times 10^{-4}$), окружностью талии (ОШ: 1,083, 95% ДИ: 1,027–1,143, $p = 0,003$), гипертонией (ОШ: 1,028, 95% ДИ: 1,016–1,039, $p = 1,34 \times 10^{-6}$) и триглицеридами (ОШ: 1,111, 95% ДИ: 1,060–1,163, $p = 9,35 \times 10^{-6}$), хотя отрицательный результат связан с уровнем холестерина ЛПВП (ОШ: 0,932, 95% ДИ: 0,885–0,981, $p = 0,007$), но не с FBG (ОШ: 1,010, 95% ДИ: 0,986–1,034, $p = 1,34$). Причинно-следственной связи МС и его компонентов с риском депрессии не выявлено. Настоящий MR-анализ подтверждает, что депрессия является фактором риска развития МС и его компонентов (окружность талии, гипертония, ВБР, триглицериды и уровень холестерина ЛПВП) [74].

Таким образом, несмотря на многочисленные доказательства ассоциированности депрессии и метаболического синдрома, вопрос их причинно-следственной связи остается открытым.

Механизмы взаимосвязи депрессии и метаболического синдрома

МС представляет собой смешанную группу метаболических изменений, поэтому изучается связь не только депрессии с МС, но и с его отдельными компонентами [32].

Депрессия и МС могут иметь общие патофизиологические механизмы [46]. Считается, что в основе этого патофизиологического совпадения лежат нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, иммунные изменения с хроническим воспалением и окислительный стресс [28]. У лиц с МС и депрессией наблюдаются повышенные уровни маркеров воспаления, и предполагается, что воспаление может опосредовать эту коморбидность [12, 13, 29]. Было продемонстрировано существование общих путей между депрессией и МС с участием нескольких факторов, таких как воспаление, ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГН), окислительный стресс, функции тромбоцитов,

ишемическая болезнь сердца и периферические гормоны [43].

У пациентов с депрессией наблюдается повышенная активность оси ГГН [34], а нарушение регуляции оси ГГН может влиять на МС через метаболизм глюкозы в брюшной полости, накопление жира и регуляцию артериального давления [51]. Например, активация оси ГГН приводит к повышению уровня кортизола и кортизона [59]. Типичным эффектом кортизола является перераспределение жировой ткани в области живота, что в долгосрочной перспективе приводит к центральному ожирению [57].

Связь между депрессией и МС может быть обусловлена поведенческими нарушениями (нездоровым образом жизни) больных депрессией [40]. Люди с депрессией склонны вести малоподвижный образ жизни и употреблять пищу, богатую жирами или углеводами [31], что приводит к повышенному риску развития МС.

Обзор литературы об адипокинах, цитокинах, секретируемых жировой тканью, выявил множество потенциальных физиологических путей, лежащих в основе взаимосвязи между ожирением и депрессией [63]. Наиболее заметными среди этиологических гипотез являются aberrации в оси ГГН, дисфункциональная передача сигналов нейротрофических факторов головного мозга, гормоны и сигнальные молекулы, полученные в жировой ткани, передача сигналов инсулина, действие воспалительных цитокинов, а также пути окислительного и нитрозативного стресса [42]. Соотношение адипонектин/лептин показало отрицательную корреляцию от умеренной до сильной с уровнем инсулина, ИМТ, окружностью талии, уровнем триглицеридов, лечением метформином, а также положительную умеренную корреляцию с ЛПВП [10].

Годичное натуралистическое исследование [71] установило, что наличие ожирения у пациентов с депрессией было связано со снижением терапев-

тического ответа на лечение антидепрессантами. Мужчины с сопутствующими метаболическими нарушениями имели еще более высокий риск недостаточного ответа, по сравнению с женщинами. Показано, что ИМТ может косвенно препятствовать ответу на антидепрессанты за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с депрессией, однако этот эффект ИМТ был выявлен только при учете цитокинов [9].

Антидепрессанты и метаболический синдром

Известно, что некоторые антидепрессанты могут привести к увеличению веса [60]. Традиционные антидепрессанты могут иметь прямые побочные эффекты на МС и его компоненты [45]. Например, использование трициклических антидепрессантов (ТЦА) увеличивало риск развития МС и повышения веса [66]. Использование ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) было связано с более высоким риском развития гипертонии [75]. Влияние антидепрессантов на ожирение и компоненты МС у людей с психическими расстройствами представлено в Табл. [16].

По сравнению с антипсихотиками прибавка веса при приеме антидепрессантов обычно менее выраженная, а различия между антидепрессантами невелики (Табл.) [16, 52]. Трициклический антидепрессант (ТЦА) амитриптилин, тетрациклический миртазапин и селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетин связаны с увеличением веса до 2,7 кг [6, 9, 49, 71]. Бупропион чаще вызывает потерю веса, чем его набор (-1,9 кг) [9, 29, 67]. Влияние антидепрессанта на увеличение веса может различаться у разных людей, особенно в долгосрочной перспективе.

Хотя некоторые антидепрессанты связаны с увеличением веса, что является фактором риска нарушений липидного обмена, данные о неблаго-

Таблица. Влияние антидепрессантов на ожирение и другие метаболические нарушения у людей с психическими расстройствами
Table. Effects of antidepressants on obesity and other metabolic disorders in people with psychiatric disorders

Параметр	Антидепрессанты
Ожирение	от – (бупропион*) до + (миртазапин, пароксетин, ТЦА**)
Дислипидемия	От 0 до + (при наборе веса)
Гипертония	От 0 (СИОЗС**) до + (СИОЗСН**, бупропион и ТЦА)
Диабет	от –/0 (СИОЗС) до ++ (ТЦА) –, сокращение; 0,отсутствие эффекта; +, некоторый эффект; ++, умеренный эффект ТЦА, трициклические антидепрессанты; СИОЗС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Примечание к таблице: * бупропион- препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации; **ТЦА-трициклический антидепрессант; СИОЗС- селективный ингибитор обратного захвата серотонина; СИОЗСН- селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина.

Note to Table: * bupropion- the drug is not registered in the territory of the Russian Federation; **TCAs is a tricyclic antidepressant; SSRI is a selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI is a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor.

приятном воздействии этих препаратов на липиды остаются скудными. Большинство антидепрессантов не связаны с дислипидемией. Более того, отсутствуют свидетельства прямого независимого от веса влияния на уровень холестерина в сыворотке [16]. При сочетании СИОЗС с оланзапином, кветиапином или рисперидоном у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством наблюдается незначительное увеличение общего холестерина, а также холестерина ЛПНП и триглицеридов [26, 27, 45].

При повышении массы тела, уровня глюкозы и липидного уровня крови при применении, в особенности длительном, ТЦА, СИОЗСН и некоторых СИОЗС, в частности, пароксетина и циталопрама, а также комбинаций препаратов этих групп следует, вероятно, отказаться от данных препаратов в пользу других СИОЗС (флуоксетин), СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин) либо ингибиторы моноаминоксидазы ИМАО, по всей видимости, существенно реже и в меньшей мере вызывающих метаболические нарушения. В ряде случаев антидепрессанты могут вызывать гипергликемию, гиперхолестеринемия и увеличение объема талии. Длительный прием ТЦА и СИОЗС в высоких дозах, а также в их комбинации увеличивает риск развития сахарного диабета (СД) [1].

Метаанализ [56] подтвердил связь между использованием антидепрессантов и впервые возникшим СД, сообщив о повышении в 1,3–1,5 раза риска впервые возникшего заболевания среди пациентов, принимавших антидепрессанты по сравнению с теми, кто их не употребляет.

Является ли прием антидепрессантов причиной СД, точно не установлено [56, 8]. Больные депрессией имеют повышенный риск развития СД, в то время как уменьшение симптомов депрессии действительно приводит к лучшему гликемическому контролю независимо от изменений веса [55]. Хотя неясно, оказывают ли определенные антидепрессанты различное влияние на риск СД, кратковременное применение СИОЗС в целом стабилизирует или снижает уровень глюкозы в крови (с возможным риском гипогликемии), в то время как ТЦА связаны с гипергликемией и ухудшение гликемического контроля [52, 53]. В частности, у пациентов, которых лечили высокими или умеренными дозами антидепрессантов в течение длительного времени, чаще развивается СД [23]. Остается неясным, связано ли одновременное применение антидепрессантов с повышенным риском нарушения регуляции уровня глюкозы или СД [80].

Заключение. МС является растущей социальной, экономической проблемой и проблемой здравоохранения. У 30% всех пациентов с депрессией имеется МС. До настоящего времени нет убедительных доказательств, следует ли депрессию рассматривать как часть МС, и наоборот. Ожидается, что лучшее понимание общих патофизиологических механизмов приведет к новым терапевтическим вариантам лечения обоих состояний в будущем. Следует принимать во внимание влияние антидепрессантов на гомеостаз глюкозы и липидов, поскольку некоторые антидепрессанты вызывают неблагоприятные метаболические эффекты.

Литература / References

1. Павлова Т.А., Доровских И.В., Горобец Л.Н. Метаболические нарушения, связанные с применением антидепрессантов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;18(6):37–40. Pavlova TA, Dorovskikh IV, Gorobets LN. Metabolic disorders associated with the use of antidepressants. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2016;18(6):37–40. (In Russ.).
2. Akbaraly TN, Ancelin ML, Jaussent I, Ritchie C, Barberger-Gateau P, Dufouil C, et al. Metabolic syndrome and onset of depressive symptoms in the elderly: findings from the three-city study. *Diabetes Care*. 2011;34:904–909.
3. Akbaraly TN, Kivimaki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A, et al. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2009;32:499–504.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
5. Al-Khatib Y, Akhtar MA, Kanawati MA, Mucheke R, Mahfouz M, Al-Nufoury M. Depression and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(2):e22153.
6. Bahrami S, Steen NE, Shadrin A, O'Connell K, Frei O, Bettella F, et al. Shared Genetic Loci between Body Mass Index and Major Psychiatric Disorders: A Genome-wide Association Study. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(5):503–512.
7. Bakhtiari A, Hashemi M, Hosseini SR, Omidvar S, Bijani A, Khairkhah F. The relationship between depression and metabolic syndrome in the elderly population: the cohort aging study. *Iran J Psychiatry*. 2018;13:230–238.
8. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3337–45.
9. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, Locatelli C, de Wit H, Wijkhuijs AJM, Colombo C, Drexhage

- HA. Higher Baseline Proinflammatory Cytokines Mark Poor Antidepressant Response in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):e986-e993.
10. Bilska K, Dmítrzak-Węglarz M, Osip P, Pawlak J, Paszyńska E, Permoda-Pachuta A. Metabolic Syndrome and Adipokines Profile in Bipolar Depression. *Nutrients*. 2023;15(21):4532.
11. Burrage E, Marshall KL, Santanam N, Chantler PD. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ*. 2018;4(2):43-53.
12. Chan JYC, Yiu KKL, Kwok TCY, Wong SYS, Tsoi KKF. Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(3):279-286.e1.
13. Chan JYC, Yiu KKL, Kwok TCY, Wong SYS, Tsoi KKF. Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(3):279-286.e1.
14. Chan KL, Cathomas F, Russo SJ. Central and Peripheral Inflammation Link Metabolic Syndrome and Major Depressive Disorder. *Physiology (Bethesda)*. 2019;34(2):123-133.
15. Choi KW, Chen CY, Stein MB, Klimentidis YC, Wang MJ, Koenen KC, et al. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: a 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry*. 2019;76:399-408.
16. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119-136.
17. Demirci H, Cinar Y, Bilgel N. Metabolic syndrome and depressive symptoms in a primary health care setting in Turkey. *Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2011;21(1):49-57.
18. Dregan A, Rayner L, Davis KAS, Bakolis I, Arias de la Torre J, Das-Munshi J, et al. Associations between depression, arterial stiffness, and metabolic syndrome among adults in the UK Biobank population study: a mediation analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77:598-606.
19. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, Bunker SJ, Best JD, Vartiainen E, Kai Lo S, Janus ED. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2368-73. <https://doi.org/10.2337/dc08-0175>.
20. East C, Willis BL, Barlow CE, Grannemann BD, FitzGerald SJ, DeFina LF, et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome in preventive health-care: the Cooper Center longitudinal study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:451-457.
21. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010;375:181-183.
22. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
23. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-68. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0339-z>.
24. Ferriani LO, Alves Silva D, Viana MC. Atypical depression is associated with metabolic syndrome: a systematic review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2022;50(6):266-275.
25. Ferriani LO, Silva DA, Molina MDCB, Mill JG, Brunoni AR, da Fonseca MJM, Moreno AB, Benseñor IM, de Aguiar OB, Barreto SM, Viana MC. Depression is a risk factor for metabolic syndrome: Results from the ÉLSA-Brasil cohort study. *J Psychiatr Res*. 2023;158:56-62. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.12.017>.
26. Fjukstad KK, Engum A, Lydersen S, Dieset I, Steen NE, Andreassen OA, et al. Metabolic Abnormalities Related to Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(6):615-620.
27. Fjukstad KK, Engum A, Lydersen S, Dieset I, Steen NE, Andreassen OA, et al. Metabolic risk factors in schizophrenia and bipolar disorder: The effect of comedication with selective serotonin reuptake inhibitors and antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2018;48:71-78.
28. Gawlik-Kotelnicka O, Strzelecki D. Probiotics as a Treatment for «Metabolic Depression»? A Rationale for Future Studies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(4):384. <https://doi.org/10.3390/ph14040384>.
29. Gawlik-Kotelnicka O, Strzelecki D. Probiotics as a Treatment for «Metabolic Depression»? A Rationale for Future Studies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(4):384. <https://doi.org/10.3390/ph14040384>.
30. Ghanei Gheshlagh R, Parizad N, Sayehmiri K. The relationship between depression and metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis study. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18:e26523.
31. Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. *Psychosom Med*. 2009;71:266-272.
32. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2595-2600.
33. Hiles SA, Révész D, Lamers F, Giltay E, Penninx BW. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):754-64. <https://doi.org/10.1002/da.22512>.
34. Hirtz R, Libuda L, Hinney A, Focker M, Buhlmeier J, Antel J, et al. Lack of evidence for a relationship

- between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in adolescent depression. *Front Endocrinol.* 2021;12:662243.
35. International Diabetes Federation — IDF. Information on the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [idf.org]. idf; 2006. Available: <http://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
 36. Jellinger KA. Pathomechanisms of Vascular Depression in Older Adults. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):308.
 37. Kim SY, Park JH, Lee MY, Oh KS, Shin DW, Shin YC. Physical activity and the prevention of depression: a cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2019;60:90–97.
 38. Kim Y, Kim HY. Association between depression and metabolic syndrome in Korean adults: data from the 2014 and 2016 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Asia Pac J Public Health.* 2019;31:18–29.
 39. Kim JY, Yi ES. Analysis of the relationship between physical activity and metabolic syndrome risk factors in adults with intellectual disabilities. *J Exerc Rehabil.* 2018;14(4):592–597. <https://doi.org/10.12965/jer.1836302.151>.
 40. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med.* 2004;66(3):316–322.
 41. Koponen H, Jokelainen J, Keinänen Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:178–182.
 42. Liu CS, Carvalho AF, McIntyre RS. Towards a «metabolic» subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(10):1693–707.
 43. Marazziti D, Arone A, Palermo S, Annuzzi E, Cappellato G, Chiarantini I, Prete LD, Dell’Osso L. The Wicked Relationship between Depression and Metabolic Syndrome. *Clin Neuropsychiatry.* 2023;20(2):100–108. <https://doi.org/10.36131/cnforiteditore20230202>.
 44. Matta J, Hoertel N, Kesse-Guyot E, Plesz M, Wiernik E, Carette C, et al. Diet and physical activity in the association between depression and metabolic syndrome: constances study. *J Affect Disord.* 2019;244:25–32.
 45. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of psychotropic medication effects on obesity and the metabolic syndrome in people with serious mental illness. *Front Endocrinol.* 2020;11:573479.
 46. McIntyre RS, Rasgon NL, Kemp DE, Nguyen HT, Law CWY, Taylor VH, et al. Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap. *Curr Diab Rep.* 2009;9:51–59.
 47. Miettola J, Niskanen LK, Viinamaki H, Kumpusalo E. Metabolic syndrome is associated with self-perceived depression. *Scand J Prim Health Care.* 2008;26(4):203–210.
 48. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, Gheshlagh RG. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021;7(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40842-021-00117-8>.
 49. Nayerifard R, Bureng MA, Zahiroddin A, Namjoo M, Rajezi S. Comparison of metabolic syndrome prevalence in patients with schizophrenia and bipolar I disorder. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(Suppl 1):411–416. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.027>.
 50. Olvera RL, Williamson DE, Fisher-Hoch SP, Vatcheva KP, McCormick JB. Depression, obesity, and metabolic syndrome: prevalence and risks of comorbidity in a population-based representative sample of Mexican Americans. *J Clin Psychiatry.* 2015;76:e1300–1305.
 51. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care.* 2012;35:1171–1180.
 52. Peters T, Nüllig L, Antel J, Naaresh R, Laabs BH, Tegeler L, Amhaouach C, Libuda L, Hinney A, Hebebrand J. The Role of Genetic Variation of BMI, Body Composition, and Fat Distribution for Mental Traits and Disorders: A Look-Up and Mendelian Randomization Study. *Front Genet.* 2020;11:373. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00373>.
 53. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimäki M, Mattsson N, Raitakari OT, et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol.* 2009;28:108–116.
 54. Repousi N, Masana MF, Sanchez-Niubo A, Haro JM, Tyrovolas S. Depression and metabolic syndrome in the older population: A review of evidence. *J Affect Disord.* 2018;237:56–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.102>.
 55. Roopan S, Larsen ER. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr.* 2017;29(3):127–139.
 56. Salvi V, Grua I, Cerveri G, Mencacci C, Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users — A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0182088.
 57. Silarova B, Giltay EJ, Van Reedt Dortland A, Van Rossum EF, Hoencamp E, Penninx BW, et al. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *J Psychosom Res.* 2015;78:391–8.
 58. Silva DA, Coutinho ESF, Ferriani LO, Viana MC. Depression subtypes and obesity in adults:

- a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;21(3):e12966
59. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.* 2011;73:114–26.
 60. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):330–7. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00608-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00608-5).
 61. Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. *StatPearls.* 2024.
 62. Tang B, Yuan S, Xiong Y, He Q, Larsson SC. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2020;63:1305–11.
 63. Taylor VH, Macqueen GM. The Role of Adipokines in Understanding the Associations between Obesity and Depression. *J Obes.* 2010;2010:748048.
 64. Van der Pal KC, Koopman ADM, Lakerveld J, van der Heijden AA, Elders PJ, Beulens JW, Rutters F. The association between multiple sleep-related characteristics and the metabolic syndrome in the general population: The New Hoorn study. *Sleep Medicine.* 2018;52:51–57.
 65. van Leijden MJ, Penninx B, Agyemang C, Olf M, Adriaanse MC, Snijder MB. The association of depression and posttraumatic stress disorder with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort: the HELIUS study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018;53:921–930.
 66. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:30–39.
 67. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, Sienaert P, Mitchell AJ, De Herdt A, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med.* 2014;44:2017–2028.
 68. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, De Hert M. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry.* 2013;12(3):240–50. <https://doi.org/10.1002/wps.20069>.
 69. Vanhala M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Koponen H. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119:137–142.
 70. Virtanen M, Ferrie JE, Akbaraly T, Tabak A, Jokela M, Ebmeier KP, et al. Metabolic syndrome and symptom resolution in depression: a 5-year follow-up of older adults. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:e1–e7.
 71. Woo YS, McIntyre RS, Kim JB et al. Association of treatment response with obesity and other metabolic risk factors in adults with depressive disorders: Results from a National Depression Cohort study in Korea (the CRESCEND study). *J Affect Disord.* 2016;203:190–198.
 72. World Health Organization — WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. [who.int]. who; 2017. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
 73. Xu Q, Anderson D, Lurie-Beck J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pr.* 2011;5:e267–360.
 74. Zhang M, Chen J, Yin Z, Wang L, Peng L. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):633. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01759-z>.
 75. Zhong Z, Wang L, Wen X, Liu Y, Fan Y, Liu Z. A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2781–2796.

Сведения об авторах

Петрова Наталия Николаевна — д.м.н. профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. E-mail: petrova_nn@mail.ru

Семенова Наталия Владимировна — д.м.н., заместитель директора ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России по научно-организационной и методической работе, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. Email: nvs@bekhterev.ru

Мальшко Лариса Владимировна — младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. lora5497@yandex.ru

Поступила 07.09.2024

Received 07.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Метаболический синдром у подростков с психическими расстройствами: вопросы диагностики, профилактики и коррекции

Прусова Т.И., Лепик О.В., Костерин Д.Н., Яковлева Ю.А., Попов М.Ю.
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. На протяжении последних десятилетий наблюдается рост распространенности метаболического синдрома (МС) среди подростков. К числу факторов риска его формирования относятся наличие психической патологии и прием психофармакологических средств. При этом, с одной стороны, риск фармакогенно-индуцированных метаболических нарушений у подростков выше, чем у взрослых, с другой — потенциальная обратимость МС на начальных этапах придает особую важность его раннему выявлению и своевременной коррекции.

Цель настоящего нарративного обзора — обобщить имеющиеся данные о диагностике, профилактике и коррекции МС у подростков с психическими расстройствами. Поиск релевантных источников проводился в электронных базах Medline и РИНЦ. Обобщение информации на основе 157 публикаций указывает на отсутствие общепринятых критериев диагностики МС в подростковом возрасте и ограниченность имеющихся данных об эффективных профилактических и терапевтических вмешательствах. В обзоре рассматриваются существующие подходы к диагностике компонентов МС и ассоциированных нарушений у подростков, обсуждаются медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики и коррекции. Результаты включенных в обзор исследований свидетельствуют о том, что в формирование и прогрессирование МС вносят вклад многие факторы (как немодифицируемые, так и модифицируемые): генетические, системные иммуновоспалительные, средовые, фармакогенные. Дальнейшее изучение этих факторов у подростков с психическими расстройствами, а также разработка на их основе патогенетически направленных превентивных и терапевтических стратегий являются важными направлениями для будущих исследований.

Ключевые слова: метаболический синдром, психические расстройства, подростковый возраст, риски метаболических нарушений, системное воспаление

Информация об авторах

Прусова Татьяна Игоревна — e-mail: ta_prusova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>

Лепик Ольга Витальевна — e-mail: ovlepick@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Костерин Дмитрий Николаевич — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

Яковлева Юлия Александровна — e-mail: yua.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Попов Михаил Юрьевич* — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

Как цитировать: Прусова Т.И., Лепик О.В., Костерин Д.Н., Яковлева Ю.А., Попов М.Ю. Метаболический синдром у подростков с психическими расстройствами: вопросы диагностики, профилактики и коррекции. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-2:47-64. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1039>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Metabolic syndrome in adolescents with mental disorders: diagnostics, prevention and treatment

Tatyana I. Prusova, Olga V. Lepik, Dmitry N. Kosterin, Yulia A. Yakovleva, Mikhail Yu. Popov
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Review article

Summary. Over the past decades the prevalence of metabolic syndrome (MS) among adolescents has increased significantly. Psychiatric disorders and treatment with psychopharmacological drugs are among the risk factors for the development of MS. The risks of drug-induced metabolic disturbances in adolescents are higher than in adults. Conversely, potential reversibility of MS at its initial stages emphasizes the importance of early detection and treatment. The aim of this narrative review is to summarize the available data on the diagnostics, prevention and treatment of MS in adolescents with mental disorders. Medline and RSCI electronic databases were searched to identify relevant sources of information. Synthesis of information based on 157 publications demonstrates the lack of universally accepted criteria for the diagnosis of MS in adolescents and the limited data on effective preventive or therapeutic interventions. In this review the diagnostics of the components of MS and associated disturbances in adolescents are overviewed, pharmacological and non-pharmacological approaches to MS prophylaxis and treatment are discussed. The results of the reviewed studies reveal a number of factors contributing to the development and progression of MS (both unmodifiable and modifiable): genetic, systemic immune-inflammatory, environmental, pharmacological. Further exploration of these factors in adolescents with mental disorders, as well as the development of preventive and therapeutic strategies based on these factors, are important directions for future research.

Keywords: metabolic syndrome, mental disorders, adolescence, metabolic risks, systemic inflammation

Information about the authors

Tatyana I. Prusova — e-mail: ta_prusova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8844-0622>

Olga V. Lepik — e-mail: ovlepike@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>

Dmitry N. Kosterin — e-mail: dmitrykosterin@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>

Yulia A. Yakovleva — e-mail: yya.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Mikhail Yu. Popov* — e-mail: popovmikhail@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>

To cite this article: Prusova TI, Lepik OV, Kosterin DN, Yakovleva YuA, Popov MYu. Metabolic syndrome in adolescents with mental disorders: diagnostics, prevention and treatment. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:47-64. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1039>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

The research is supported by State assignment of Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of Russian Ministry of Health 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД 2) [5, 98]. Основные компоненты МС включают центральное (абдоминальное, висцеральное) ожирение, артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию/инсулинорезистентность и дислипидемию: повышение уровня триглицеридов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [11, 25, 64]. Распространенность МС в течение последних десятилетий приобрела характер «глобальной эпидемии» — по имеющимся оценкам он встречается приблизительно у каждого четвертого жителя земного шара, т.е. почти у двух миллиардов человек [129], внося значительный вклад в преждевременную смертность населения [88, 89].

Хотя МС традиционно рассматривается как проблема, затрагивающая преимущественно людей старшего возраста [59, 95], результаты эпи-

демиологических исследований указывают на устойчивый рост его распространенности среди молодежи, в том числе среди детей и подростков [122]. Так, в США частота встречаемости МС у подростков возросла с 4,2% в 1988-1992 гг. до 6,4% в 1999-2000 гг. [47]. Согласно недавним исследованиям, распространенность МС среди лиц подросткового возраста в мире составляет около 5%, варьируя от 0,3 до 26,4% в зависимости от диагностических критериев, географического региона и этнических особенностей выборки [106, 122]. У подростков с ожирением МС встречается намного чаще — в 10-57% случаев [48, 122, 125]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Российской Федерации, у каждого третьего подростка с ожирением в возрасте 13-19 лет выявляются признаки МС [1]. Отмечена прямая корреляционная связь между риском развития МС и индексом массы тела (ИМТ) подростка [16, 48, 83].

Патогенез МС является предметом активного научного изучения — к числу наиболее важных

биологических механизмов в формировании и прогрессировании МС принято относить системное воспаление и нейрогормональную активацию, приводящую к инсулинорезистентности [49]. У подростков с МС (как и у взрослых) повышены биохимические показатели, отражающие активацию системного воспаления [77, 114] и оксидативный стресс [119], при этом уровень этих показателей коррелирует с выраженностью компонентов МС [119]. Согласно современным представлениям, системное воспаление является общим патогенетическим звеном в развитии МС и психической патологии, способствуя их частой коморбидности [45, 112, 126].

Хорошо известно, что у пациентов с психическими расстройствами (как взрослых, так и подростков) МС встречается значительно чаще, чем у соответствующих по возрасту лиц без психической патологии [100, 110, 146]. В общей сложности около трети пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями — шизофренией, биполярным аффективным расстройством (БАР), большим депрессивным расстройством — имеют признаки МС, что примерно в полтора раза чаще, чем у лиц без психических нарушений [146]. Это связано с комплексным влиянием многих факторов: генетических, фармакогенных, менее здоровым образом жизни, низкой обращаемостью за медицинской помощью и т.д. [6, 41]. Ожирение, один из компонентов МС, является для пациентов дополнительным фактором стигматизации и самостигматизации, низкой самооценки и снижения приверженности фармакотерапии [99]. МС ассоциирован с более выраженными когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией [65]. При этом МС снижает не только качество, но и продолжительность жизни. В частности, у пациентов с шизофренией средняя продолжительность жизни снижена приблизительно на 20% или на 13-15 лет [67, 69]. Одной из ведущих причин преждевременной смертности при психических расстройствах является сердечно-сосудистая патология, этиопатогенетически тесно связанная с МС [67, 82].

Большой вклад в формирование МС у пациентов с психическими расстройствами вносит фармакотерапия [94, 131]. Наибольшие опасения обычно связаны с антипсихотиками второго поколения [10, 143], хотя к развитию метаболических нарушений может приводить прием и других психофармакологических средств, в частности, антидепрессантов [61, 94] и нормотимиков [94, 135]. Особую актуальность проблема фармакогенно-индуцированных метаболических расстройств приобретает у подростков, поскольку в этом возрасте риск метаболических побочных эффектов психофармакотерапии выше, чем у взрослых [90]. Так, в исследовании возрастных особенностей эффектов длительной терапии оланзапином (не менее 24 недель) была обнаружена более выраженная прибавка веса у подростков (в среднем 11,2 кг) по сравнению со взрослыми (4,8 кг), при этом доля пациентов, прибавивших более 7% от

исходной массы тела, среди подростков составила 89,4%, а среди взрослых — 55,4% [79].

Вместе с тем метаболические нарушения в подростковом возрасте могут иметь обратимый (или, по крайней мере, частично обратимый) характер [144], что придает особую важность их раннему выявлению и своевременной коррекции. Однако, на сегодняшний день единый подход к диагностике МС у подростков отсутствует, данные о методах коррекции метаболических нарушений на фоне психофармакотерапии крайне ограничены и не систематизированы.

Исходя из этого, была сформулирована цель настоящего нарративного обзора — обобщить имеющиеся данные о диагностике, профилактике и коррекции МС у подростков с психическими расстройствами.

Диагностика МС у подростков с психическими расстройствами

1. Критерии диагностики МС у подростков

За последние 20 лет было предложено большое число дефиниций МС у подростков (Табл.1), основанных преимущественно на адаптации «взрослых» критериев [39], в первую очередь критериев международной федерации диабета (*IDF*) [7] и критериев *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP-III)* [62]. Как видно из табл. 1, в качестве диагностических критериев МС используются одни и те же параметры (центральное ожирение, АГ, дислипидемию, гипергликемию), различаются лишь предлагаемые пороговые значения.

К числу наиболее часто применяемых как в практическом здравоохранении, так и при проведении научных исследований, подходов к диагностике «подросткового» МС относится педиатрическая версия критериев *IDF* [157], которая определяет особые критерии МС лишь для возраста от 10 до 15 лет включительно (см. табл. 1). В более младшем возрасте, в соответствии с рекомендациями *IDF*, МС не диагностируют, но при наличии в этом возрасте абдоминального ожирения (окружность талии превышает 90-ый перцентиль) в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по МС, ожирению, СД 2, сердечно-сосудистым заболеваниям рекомендуется последующее динамическое наблюдение [4]. Для подростков 16 лет и старше *IDF* предлагает использовать «взрослые» критерии, основное отличие которых состоит в «фиксированных» пороговых значениях окружности талии (94 см для мужчин и 80 см для женщин), а также в половых различиях пороговых значений ЛПВП (1,03 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л для женщин) [7].

Тем не менее международный консенсус об использовании единых критериев (а именно — пороговых значений) для диагностики МС у подростков на сегодняшний день отсутствует [91, 122]. Вариативность пороговых значений, предлагаемых разными авторами, существенно затрудняет сопоставление и обобщение данных эпидемиоло-

Таблица 1. Диагностические критерии МС у детей и подростков (адапт. из Fleming et al, 2020 [55], Reisinger et al, 2021 [122])
Table 1. Diagnostic criteria for metabolic syndrome in children and adolescents (adapted from Fleming et al, 2020 [55], Reisinger et al, 2021 [122])

Авторы, год	Центральное ожирение	Гипертензия	Триглицериды	ЛПВП	Глюкоза
Cook, et al, 2003 [35] ¹	ОТ ≥90 перцентили	сАД или дАД ≥90 перцентили	≥1.24 ммоль/л (≥110 мг/дл)	≤1.03ммоль/л (≤40 мг/дл)	≥6.1 ммоль/л (≥110 мг/дл) ³
Cruz, et al, 2004 [38] ¹	ОТ >90 перцентили	АД ≥90 перцентили	≥ 90 перцентили	≤10 перцентили	2 ч после ПГТТ: ≥7.8 ммоль/л (≥140 мг/дл)
Weiss, et al, 2004 [15] ¹	ИМТ z-score ≥2.0	АД >95 перцентили	≥ 95 перцентили	≤5 перцентили	2 ч после ПГТТ: ≥7.8 ммоль/л (≥140 мг/дл)
De Ferranti, et al, 2004 [40] ¹	ОТ >75 перцентили	АД >90 перцентили	≥1.1 ммоль/л (≥100 мг/дл)	<1.17 ммоль/л (<45 мг/дл) (♂) <1.29 ммоль/л (<50 мг/дл)(♀)	≥6.1 ммоль/л (≥110 мг/дл) ³
Ford, et al, 2005 [56] ¹	ОТ >90 перцентили	АД >90 перцентили	≥1.24 ммоль/л (≥110 мг/дл)	≤1.03ммоль/л (≤40 мг/дл)	≥6.1 ммоль/л (≥110 мг/дл) ³ плюс повторный анализ ≥5.55ммоль/л (≥100 мг/дл) ³
Viner, et al, 2005 [148] ¹	ИМТ ≥95 перцентили	сАД ≥95 перцентили	≥1.69 ммоль/л (≥150 мг/дл) или об- щий холестерин ≥95 перцентили	≤0.91 ммоль/л (≤35 мг/дл)	≥5.55 ммоль/л (≥100 мг/дл) ³ или инсулин ≥104.2 пкмоль/л
Zimmer, et al. (IDF), 2007 [157] ²	10-15 лет: ОТ ≥90 перцентили ≥16 лет: ОТ ≥94 см (♂) ОТ ≥80 см (♀)	сАД ≥130 мм рт.ст. или дАД ≥85 мм рт.ст. или лечение артериальной гипертензии	≥1.69 ммоль/л (≥150 мг/дл) или специфическое лечение	10-15 лет: <1.03ммоль/л (<40 мг/дл) ≥16 лет: <1.03ммоль/л (<40 мг/дл) (♂) <1.29ммоль/л (<50 мг/дл) (♀)	≥5.55 ммоль/л (≥100 мг/дл) ³ или диагностированный СД 2
Ahrens, et al, 2014 [9] ¹	ОТ >90 перцентили	сАД или дАД ≥90 пер- центили	≥ 90 перцентили	≤10 перцентили	≥90 перцентили ³ или НОМА-IR ≥90 перцентили

Примечание.

¹ — для диагностики МС необходимо наличие любых трёх критериев из пяти;

² — для диагностики МС необходимо наличие центрального ожирения, а также двух из четырех оставшихся критериев;

³ — концентрация глюкозы натощак.

АД — артериальное давление; дАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; МС — метаболический синдром; ОТ — окружность талии; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; сАД — систолическое артериальное давление; СД 2 — сахарный диабет 2 типа; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности НОМА.

Note.

¹ — metabolic syndrome is defined if any three or more of five criteria are fulfilled;

² — metabolic syndrome is defined if central obesity plus any two or more of four criteria are fulfilled;

³ — fasting plasma glucose concentration.

АД — blood pressure; дАД — diastolic blood pressure; ИМТ — body mass index; ЛПВП — high-density lipoprotein; МС — metabolic syndrome; ОТ — waist circumference; ПГТТ — oral glucose tolerance test; сАД — systolic blood pressure; СД 2 — type 2 diabetes mellitus; НОМА-IR — homeostatic model assessment of insulin resistance.

гических исследований, в том числе в отношении встречаемости МС у подростков с психическими расстройствами. Кроме того, прогностическая ценность различных критериев «подросткового» МС в отношении будущего состояния здоровья остается неустановленной [122]. Долгосрочные исследования, направленные на оценку связи между компонентами МС у подростков и неблагоприятными медицинскими последствиями во взрослом возрасте, практически не проводятся [147]. Вместе с тем необходимость ранних интервенций для предотвращения развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений [55, 96], что определяет важность диагностики компонентов МС на начальных этапах их формирования, в том числе в подростковом возрасте.

2. Методы диагностики компонентов МС у подростков

Ведущим компонентом МС является *центральное ожирение*, диагностика которого требует проведения физикального обследования с антропометрией (с обязательным измерением окружности талии и расчетом ИМТ). В соответствии с критериями *IDF* пороговыми значениями окружности талии для подростков 16 лет и старше являются 80 см у девочек и 94 см у мальчиков; в более младшем возрасте результаты измерения сопоставляются с центильными таблицами, при этом критерием является превышение 90-го перцентиля [157]. ИМТ рассчитывается как отношение массы тела (кг) к росту в квадрате (м²). Ожирение диагностируют при увеличении ИМТ на два и более стандартных отклонения по сравнению со средним значением для данного возраста и пола, а избыточную массу тела — при увеличении ИМТ в пределах одного-двух стандартных отклонений [4]. Нормальная масса тела предполагает отличие ИМТ менее чем на одно стандартное отклонение от среднего.

Для диагностики АГ проводят измерение артериального давления (АД), которое сопоставляют с центильными таблицами для соответствующего возраста, пола и роста (не должно превышать

95-го перцентиля). *IDF* рекомендует единое пороговое значение АД для подростков и взрослых: 130/85 мм рт. ст. [7, 157]. При подозрении на наличие АГ необходима консультация кардиолога и проведение суточного мониторинга АД [4].

Для диагностики *дислипидемии* определяют уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности в сыворотке крови [4]. В соответствии с критериями МС диагностическое значение имеет повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ЛПВП.

Для диагностики *инсулинорезистентности* и СД 2 ведущее значение имеет определение концентрации глюкозы в плазме крови натощак, а также результат перорального глюкозотолерантного теста (Табл.2) [3].

Дополнительное диагностическое значение может иметь повышение уровня гликированного гемоглобина (*HbA1c*) [87] и индекса *HOMA-IR* (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) [152], рассчитываемого по формуле:

$$\frac{\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мЕд/л)}}{22,5}$$

Отсутствие общепринятых пороговых значений ограничивает диагностическую ценность показателей *HbA1c* и *HOMA-IR* в отношении МС, инсулинорезистентности и СД 2 у подростков [80, 87, 152].

3. Нарушения, ассоциированные с МС у подростков

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического (например, этанол), вирусного, аутоиммунного или медикаментозного поражения, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [60, 63]. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов в количестве более 5-10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеноч-

Таблица 2. Интерпретация перорального глюкозотолерантного теста [3]
Table 2. Interpretation of oral glucose tolerance test [3]

Время	Норма	НГН/НТГ	СД
Утром, натощак	3,3–<6,1 ммоль/л	≥6,1–<7,0 ммоль/л	≥7,0 ммоль/л
Через 2 часа после приема глюкозы	<7,8 ммоль/л	≥7,8–<11,1 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л

Примечание. При проведении теста пациент утром натощак, на фоне 8-14-часового голодания, принимает внутрь раствор глюкозы из расчета 1,75 г сухого вещества на 1 кг веса, но не более 75 г, разведенной в 250 мл воды.

НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет.

Note. During the test the subject drinks a glucose water solution (1.75 g of glucose per 1 kg of subject's weight, but no more than 75 g, diluted in 250 mL of water) in the morning after 8-14 hours fasting.

НГН — impaired fasting glucose; НТГ — impaired glucose tolerance; СД — diabetes mellitus.

ных клеток, содержащих депозиты липидов [2] и встречается в том числе у детей и подростков [27, 32]. Диагностика опирается на лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние печени, анализ липидного профиля, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и селезенки [2]. При выявлении УЗИ-признаков стеатоза печени может проводиться оценка риска фиброза неинвазивными методами, однако «золотым стандартом» диагностики НАЖБП является биопсия печени [2]. По данным биопсии, НАЖБП выявляется у 66% подростков с МС, кроме того, имеется связь между гистологической тяжестью заболевания и компонентами МС [28]. Считается, что важную роль в развитии НАЖБП играет микробиом кишечника — лица с ожирением и избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике имеют повышенный риск развития НАЖБП [20].

Нарушения сна напрямую связаны с ожирением, являясь, по всей видимости, и фактором риска его развития, и его следствием. Некоторые данные позволяют предположить роль недостаточного сна (включая как снижение продолжительности, так и ухудшение качества) в развитии ожирения [51]. Появляется все больше данных, подтверждающих связь недостаточного сна в подростковом возрасте с развитием АГ [93], а также с инсулинорезистентностью и низким уровнем ЛПВП [130]. Ожирение и специфические жировые отложения предрасполагают к развитию синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС сам по себе может приводить к ожирению из-за дневной сонливости, снижения активности и продолжительности сна. Сообщается, что МС выявляется у 16% детей без СОАС и у 59% детей с СОАС [28].

Гиперурикемия — повышенное содержание солей мочевой кислоты (уратов) в сыворотке крови. Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека. Потребление большого количества источников пуриновых оснований или фруктозы напрямую связано с повышением уровня уратов в сыворотке крови [153]. Гиперурикемия вовлечена в патогенез АГ, микроальбуминурии, застойной сердечной недостаточности, СД 2 и атеросклероза [72, 128]. У подростков имеется корреляция между гиперурикемией и компонентами МС [24]. Кроме того, толщина интимы сонных артерий (фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний), значимо связана с уровнем мочевой кислоты [28]. Высказано предположение, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у подростков можно использовать в качестве прогностического маркера ожирения, при этом низкий уровень уратов указывает на меньший риск, а повышенный уровень сопряжен с более высоким риском ожирения [124].

Хроническая болезнь почек (ХБП). МС связан с повышенным риском развития ХБП и микроальбуминурии [81, 104, 105]. Хроническое воспаление и нарушение липидного обмена способствуют повреждению клеток почек, и у подростков с тяжелым ожирением повышена распространенность

ранних почечных патологий, включая протеинурию, изменение уровня креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации и повышенный уровень биомаркеров раннего повреждения почек [104, 105].

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — многофакторное состояние неясной этиологии, ассоциированное с бесплодием, психическими расстройствами, ожирением, МС, СД 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями [73, 142]. Этиопатогенез включает в себя нарушение секреции лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, пролактина и тестостерона, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию или их сочетание [127]. В качестве общего этиопатогенетического звена в развитии СПЯ и МС рассматривают системное воспаление [76]. Известно, что прием ряда психофармакологических препаратов (в частности вальпроатов) повышает риск развития СПЯ у девушек подросткового возраста [58].

Таким образом, нарушения, выявляемые у подростков с МС, зачастую выходят за рамки его основных компонентов. Соответственно при обнаружении МС или его отдельных компонентов целесообразно расширить диагностический поиск в направлении перечисленных выше состояний.

Профилактика и коррекция МС у подростков с психическими расстройствами

1. Выявление группы риска по формированию МС

Разработка методов профилактики МС требует идентификации факторов риска его развития. Факторы риска МС могут быть разделены на немодифицируемые и модифицируемые. К первым относят генетические факторы, пренатальные вредности и т.п. [55, 157]. Модифицируемые факторы связаны с образом жизни и постнатальными средовыми воздействиями, включая фармакотерапию [55, 157].

1.1 Диагноз

Даже в отсутствие фармакотерапии подростки с определенными психическими расстройствами — группа риска по формированию МС [100, 110]. Показано, что у подростков с *расстройствами шизофренического спектра* еще до начала приема антипсихотических препаратов НТГ встречается чаще, чем у здоровых сверстников [53]. В целом около 32,5% пациентов с шизофренией имеют МС [100]. При этом риск набора массы тела у подростков при приеме антипсихотиков выше при наличии у них шизоаффективного расстройства по сравнению с шизофренией [141]. У подростков с расстройствами аутистического спектра набор веса на фоне приема антипсихотиков (в частности аripипразола) более выражен, чем у пациентов с шизофренией и БАР, что может быть связано с более ранним возрастом начала антипсихотической терапии для коррекции нарушений поведения [42]. Любопытно, что в отношении рisperидона подобная закономерность отсутствует [42].

Среди *расстройств пищевого поведения (РПП)* с повышенным риском формирования МС в наибольшей степени сопряжено приступообразное переживание, хотя возможно, что этот риск определяется наличием ожирения у лиц с приступообразным переживанием, а не какими-либо факторами, связанными с расстройством как таковым [119].

Депрессивный эпизод как в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, так и в рамках БАР, является фактором риска формирования МС [86, 101]. Поскольку стандарты медикаментозного лечения депрессии при двух указанных расстройствах существенно различаются, можно предположить, что важную роль играет патогенетическая связь МС с депрессией. Механизмы, опосредующие эту связь, довольно широко освещены в литературе. Депрессия сопряжена с гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [18], вследствие чего увеличивается секреция гидрокортикотропина, адренкортикотропина и кортизола [22]. Это, в свою очередь, увеличивает объем жировой ткани, приводя к ожирению [22]. Повышенный объем жировой ткани потенцирует синтез провоспалительных цитокинов [75], которые индуцируют синтез хемокинов и молекул адгезии в эндотелии, что в дальнейшем вызывает АГ — еще одну составляющую МС [145]. Хроническое системное воспаление приводит к редукции нейрогенеза и усилению нейродегенерации у пациентов с депрессией, причем нейровоспаление усиливается в условиях инсулинорезистентности [85, 97]. Еще одним фактором, гипотетически связывающим депрессию, МС и системное воспаление, является дефицит ингибирования (одной из когнитивных функций): при сниженной способности к ингибированию повышается уровень депрессивных руминаций, увеличивается общий уровень стресса, в результате происходит избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с дальнейшей активацией вышеописанных механизмов [102].

В целом, связи между психической патологией и МС имеют многофакторный и сложный характер. Сам факт наличия определенных психических расстройств можно отнести к немодифицируемым факторам риска «подросткового» МС (в том числе, за счет «генетической коморбидности»). Но при этом важное значение могут иметь и модифицируемые факторы, к которым относится изменение образа жизни, связанное с психическим заболеванием: уменьшение двигательной активности, изменение питания как следствие депрессии или негативной симптоматики шизофрении. Данный вопрос, несомненно, требует дальнейшего изучения, однако, в любом случае подростки с перечисленными психическими расстройствами представляют группу повышенного риска развития МС и «мишень» для профилактических мероприятий.

1.2 Фармакотерапия

Анализ литературных источников позволяет отнести оланзапин [30, 116], кветиапин [30; 54] и

клозапин [12, 43] к препаратам с наибольшим риском развития МС или его отдельных компонентов у подростков (в отношении клозапина данные экстраполированы из исследований, включавших выборки взрослых пациентов).

Рisperидон [15, 30] и арипипразол [30, 70] можно охарактеризовать как препараты с промежуточным (умеренным) уровнем риска формирования метаболических нарушений у подростков. Отметим, что у взрослых пациентов арипипразол относится к препаратам низкого метаболического риска [146].

Луразидон [15, 36, 44] и zipрасидон [15, 30, 42] рассматриваются как наиболее безопасные антипсихотики в отношении метаболических побочных эффектов.

Антидепрессанты трициклической структуры [52] и мirtазапин [14] известны своей способностью приводить к набору массы тела у взрослых, однако, данные о подобных эффектах этих препаратов у подростков ограничены [117]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, по одним оценкам, являются метаболически нейтральными [120], по другим — все же могут быть связаны с набором массы тела, развитием СД 2 и дислипидемии у подростков [33, 71].

Имеются единичные сообщения о повышенном риске развития МС у подростков на фоне приема нормотимиков/антиконвульсантов (в частности вальпроатов) [29]. Подобное действие этих препаратов у взрослых пациентов хорошо известно [135], что требует соответствующей настороженности при их применении у подростков.

При курсовом назначении препаратов с высоким и умеренным риском метаболических нарушений необходимо предварительное обследование и тщательный мониторинг метаболических побочных эффектов (см. ниже). Ранжирование препаратов по степени метаболического риска имеет важное значение при выборе инициальной терапии, а также при необходимости ее смены на более метаболически нейтральную.

1.3 Гены-кандидаты

Описаны следующие гены-кандидаты, изменения нуклеотидной последовательности которых могут быть связаны с метаболическими нарушениями при приеме антипсихотиков:

- однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1801133 гена *MTHFR* повышает риск развития МС у детей и подростков, принимающих антипсихотики второго поколения [46];
- у детей, подростков и молодых взрослых с полиморфизмом *CYP2D6 wt/*4* (промежуточные метаболизаторы) наблюдается больший набор массы тела при приеме антипсихотиков второго поколения в течение 6 месяцев [107];
- ОНП rs11654081, rs11654081 гена *SREBF1* ассоциированы с повышением риска развития МС у лиц с шизофренией, принимающих антипсихотики второго поколения. *SREBF1* — белковый фактор транскрипции, который связывается со стерольным регуля-

торным элементом в промоторе генов (один из них — *INSIG2*), участвующих в синтезе и метаболизме холестерина и жирных кислот, поэтому его ОНП могут быть связаны с МС [154];

- ОНП rs1052717 и rs2267443 гена *SREBF2* ассоциированы с повышенным риском развития МС при терапии клозапином [155];
- ОНП rs17587100, rs10490624 rs17047764 гена *INSIG2* повышают вероятность набора веса при приеме клозапина [84]; rs17047718 — развития МС у пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотики второго поколения [23];
- ОНП rs3828942 гена *LEP* ассоциирован с развитием МС у взрослых пациентов с шизофренией, получающих терапию антипсихотиками второго поколения [23];
- для гена *HSD11B1* белка 11 β -HSD1, восстанавливающего в тканях кортизол до кортизона, обнаружены как ОНП, обладающие протективным действием в отношении развития МС при психофармакотерапии (rs846910, rs375319 и rs4844488), так и ОНП, являющийся фактором риска (rs846906) [118].

Хотя представленные выше данные получены, в основном, в выборках взрослых пациентов, очевидно, что генетическая предрасположенность к развитию метаболических нарушений у подростков, принимающих психофармакологические препараты, имеет полигенный характер. На сегодняшний день пока еще рано говорить о возможностях генотипирования для определения групп риска. Осложняющими факторами являются вероятные межгенные взаимодействия, а также эпигенетические механизмы. К тому же наследуемость МС в общей популяции составляет от 10 до 27% [21, 68], т.е. генетические факторы в любом случае не могут полностью объяснить механизмы развития МС [34].

1.4 Факторы образа жизни и среды

В качестве немодифицируемых средовых факторов риска формирования МС принято рассматривать прибавку веса матерью в период беременности, характер её питания, стрессы, гестационный диабет, массу тела при рождении [55, 157]. К модифицируемым факторам, помимо фармакогенного (см. выше в соответствующем подразделе), относят нерациональную диету, богатую быстрыми углеводами и жирами, низкий уровень физической активности, низкий социально-экономический статус, недостаточный сон, продолжительное «экранное» время, вредные привычки, эндокринные нарушения [31, 48, 55].

2. Методы профилактики и лечения МС

2.1 Немедикаментозные методы профилактики и лечения

Основой первичной и вторичной профилактики МС является комплексная оценка исходного состояния подростка. Так, перед началом терапии

антипсихотиками второго поколения рекомендуется сбор данных анамнеза (семейного и индивидуального), касающихся диабета, ожирения, дислипидемии, АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний; измерение АД, окружности талии и веса (с расчетом ИМТ); анализ крови натощак для определения уровня глюкозы и компонентов липидного профиля [12, 138]. Подобное обследование позволяет определить необходимость интервенций, направленных на коррекцию образа жизни, и наличие противопоказаний к назначению препаратов «метаболического риска». В ходе терапии рекомендуется регулярный мониторинг перечисленных показателей [138].

При выявлении МС первоначальной интервенцией у подростков является коррекция образа жизни [140]. В качестве ориентира можно использовать рекомендации Эндокринологического общества [139] по включению ежедневных 20 минут физической нагрузки средней или высокой интенсивности в режим дня. Физическая активность благоприятно влияет на инсулинорезистентность [123] и АГ [50], кроме того, доказано ее положительное влияние на течение основного заболевания [132]. Полезным является и ограничение использования электронных устройств в неакадемических целях до 60–120 минут в день с целью профилактики гиподинамии [139]. Последнее может также положительно сказаться и на продолжительности сна, дефицит которого у подростков ассоциирован, как уже отмечалось, с АГ [93], инсулинорезистентностью и низким уровнем ЛПВП [130]. Возможно применение психотерапевтических интервенций по снижению массы тела [156]. Снижение ИМТ на 0,25 кг/м² уже оказывает значимое положительное влияние на АД и липидный профиль [121]. Подробное рассмотрение психосоциальных интервенций выходит за рамки настоящего обзора, однако их актуальность неоспорима как в отношении профилактики «подросткового» МС, так и его коррекции.

К немедикаментозным методам профилактики и коррекции МС можно также отнести рациональную тактику назначения психофармакологических средств. Например, ограничение применения антипсихотиков только теми случаями, при которых эти препараты имеют доказанный высокий уровень эффективности, при отсутствии метаболически нейтральных альтернатив [90]. «Стандартная» рекомендация — начинать терапию с минимальных доз и использовать медленное титрование («*start low, go slow*») вызывает определенные опасения в отношении снижения эффективности терапии и затягивания ее сроков [8], тем более, что зависимость «доза-эффект» в отношении МС остается недоказанной [113, 136].

2.2 Медикаментозные методы профилактики и лечения

Данные о лечении МС или его компонентов у пациентов подросткового возраста с психическими расстройствами крайне ограничены. Настоящий обзор не касается вопросов медикаментозной терапии компонентов МС, которые являются

сферой компетенции педиатров, кардиологов и эндокринологов. Ведение подростка с психической патологией и МС в любом случае предусматривает мультидисциплинарный подход. Ниже представлены результаты немногочисленных исследований лекарственных препаратов, изучавшихся для коррекции МС, в том числе в выборках подростков с психическими расстройствами.

Метформин имеет наибольшую доказательную базу в отношении снижения антипсихотик-индуцированного набора веса [90]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) прием метформина подростками с расстройствами аутистического спектра в дозировке 850 мг два раза в сутки (в течение 16 недель) привел к значимому снижению ИМТ, но не к каким-либо метаболическим изменениям [13, 66]. В другом РКИ сравнивали три стратегии ведения подростков с тяжелыми психическими расстройствами и антипсихотик-индуцированным набором веса: при одном варианте к терапии был добавлен метформин (1000 мг/сут при массе тела менее 50 кг, 1500 мг/сут при массе 50-70 кг и 2000 мг/сут при массе более 70 кг); при втором — проводилась смена препарата на более метаболически нейтральный антипсихотик, при третьем — терапия была оставлена без изменений; при этом первая и вторая стратегии оказались одинаково успешны [37].

Топирамат обладает определенным потенциалом снижения веса, связанного с приемом антипсихотиков. У взрослых пациентов с шизофренией, получавших топирамат в дозировке 50-400 мг/сут в течение 6-24 недель, отмечено значимое снижение ИМТ и окружности талии по сравнению с периодом до его приема [57]. Топирамат исследовался и у подростков, принимавших антипсихотики и имевших избыточную массу тела или ожирение, при этом было показано статистически значимое снижение веса при приеме низких дозировок (50 мг/сут и менее), но не дозировок более 200 мг/сут [133].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: у взрослых пациентов с шизофренией и избыточной массой тела или ожирением, принимавших антипсихотики, прием этих препаратов приводил к снижению веса (на 5% и более), окружности талии, плазменной концентрации глюкозы и *HbA1c*, при этом изменение веса было более выраженным у пациентов, принимавших оланзапин и клозапин [137].

Бетагистин: имеются отдельные данные об эффективности этого препарата — агониста H₁-гистаминовых рецепторов — в отношении снижения веса, набранного в ходе терапии оланзапином и клозапином [19, 74, 115]. Исследования имеют определенную специфику: использовались комбинации бетагистина с ребоксетином и метформин [19, 115], выборки (исключительно взрослые пациенты) были небольшими и в одном случае включали только пациентов женского пола [19].

Препараты мелатонина и агонисты мелатониновых рецепторов: по данным систематического обзора, у пациентов с БАР прием мелатонина был

связан со снижением АД, улучшением липидного профиля и снижением скорости набора веса; те же эффекты, за исключением снижения АД, наблюдались и у пациентов с шизофренией [150]. В этом же систематическом обзоре были получены данные о том, что описанные эффекты в большей степени проявлялись у пациентов, принимавших рисперидон или кветиапин, а не оланзапин или клозапин.

Противовоспалительные препараты также рассматриваются как потенциальные кандидаты для терапии МС у пациентов с психическими расстройствами [45], особенно с депрессией — с учетом установленных взаимосвязей между депрессией, МС и системным воспалением [45, 92, 108]. Одним из противовоспалительных препаратов, показавших свою эффективность в отношении симптомов депрессии, стал целекоксиб [103]. Стадины, традиционно применяемые для коррекции дислипидемии (одного из компонентов МС), демонстрируют противовоспалительное действие [17, 26] и могут оказывать положительное влияние на психопатологическую симптоматику при их адъювантном применении не только при депрессии [78, 149], но и при шизофрении [111, 135]. Поскольку антипсихотики могут способствовать усилению процессов системного воспаления [109], разработка подобных стратегий адъювантной терапии может положительно сказаться на качестве жизни пациентов, принимающих эти препараты. В качестве потенциальных средств для лечения МС у лиц с психическими расстройствами, прямо или косвенно влияющих на воспаление, рассматриваются также цинк, миноциклин, этанерцепт, куркумин, ресвератрол, коэнзим Q10, аллопуринол, эйкозапентаеновая кислота, N-ацетилцистеин [45], однако доказательства их эффективности весьма ограничены. Поскольку длительное течение психических расстройств, как и МС, сопряжено с прогрессированием нейробиологических изменений, в том числе связанных с системным воспалением и оксидативным стрессом [45], поиск препаратов, влияющих на процессы иммуно-воспалительной активации, имеет особую актуальность в отношении ранних этапов развития патологии, нередко приходящихся на подростковый возраст.

Заключение

МС является частой проблемой в психиатрической практике, существенно влияющей на качество и продолжительность жизни пациентов, их приверженность медикаментозной терапии, а также во многом определяющей тактику лечения психического расстройства. Поскольку большая часть проводимых исследований сфокусирована на взрослых и пожилых пациентах, имеется явный дефицит научных знаний в области МС при психических расстройствах у подростков. Результаты включенных в настоящий обзор исследований свидетельствуют о том, что наличие определенных психических расстройств (шизоф-

ренического и аффективного спектра, РПП) повышает вероятность развития не только «взрослого», но и «подросткового» МС, что связано с влиянием большого числа разнообразных факторов: генетических, иммуновоспалительных, средовых, фармакогенных. Изучение этих факторов является необходимым условием для разработки эффективных профилактических и терапевтических вмешательств, а также для выделения среди подростков с психической патологией группы высокого риска развития МС.

Одним из приоритетных направлений представляется поиск генетических предикторов формирования МС, ассоциированного с приемом определенных психофармакологических препаратов. Отдельные ОНП уже описаны, однако говорить о возможности их использования в психиатрической практике для оценки риска формирования МС у подростков пока преждевременно — полученные данные должны быть воспроизведены в выборках большего размера. К тому же сопоставимость и генерализуемость результатов

проводимых исследований существенно ограничены отсутствием общепринятых критериев «подросткового» МС, что требует разработки единого подхода к его диагностике. Крайне ограниченными, как следует из результатов литературного обзора, являются данные об эффективности методов профилактики и коррекции МС у подростков с психическими расстройствами: имеются лишь единичные РКИ, при этом все медикаментозные подходы к лечению на сегодняшний день могут использоваться исключительно *off-label*. С учетом потенциальной обратимости МС в подростковом возрасте разработка эффективных интервенций имеет важнейшее значение для снижения риска развития сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, что диктует необходимость проведения высококачественных клинических исследований долгосрочной эффективности и безопасности лекарственных и нелекарственных вмешательств, направленных на коррекцию формирующихся метаболических нарушений.

Литература / References

1. Доскина Е.В. Метаболический синдром — это очень серьезно! *Диабет. Образ жизни*. 2007;3:57-59.
Doskina EV. Metabolic syndrome is very serious! *Diabet. Obraz zhizni*. 2007;3:57-59. (In Russ.).
2. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых». Рубрикатор клинических рекомендаций. [www.cr.minzdrav.gov.ru]. minzdrav; 2024 [прочитано 07 октября 2024].
Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1
3. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у детей». Рубрикатор клинических рекомендаций. [www.cr.minzdrav.gov.ru]. minzdrav; 2024 [прочитано 07 октября 2024].
Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/622_5
4. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Дроздова А.И., Кулеватова А.Ю., Васина Е.В. Метаболический синдром у детей и подростков. Учебное пособие. ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области». 2022.
Kondrat'eva E.I., Odinaeva N.D., Drozdova A.I., Kulevatova A.Yu., Vasina E.V. *Metabolicheskii sindrom u detei i podrostkov. Uchebnoe posobie*. GBUZ Moskovskoi oblasti «Nauchno-issledovatel'skii klinicheskii institut detstva Minzdrava Moskovskoi oblasti». 2022 (In Russ.).
5. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы. *Педиатрия*. 2010;89(2):146-150.
Leont'eva IV. *Metabolic syndrome in children and adolescents: controversial issues*. *Pediatriya*. 2010;89(2):146-150 (In Russ.).
6. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использова-
- нии антипсихотиков. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;(3):85-97.
Mazo GE, Kibitov AO. *Risk management of metabolic disorders in the use of antipsychotics*. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekt'ereva*. 2016;(3):85-97. (In Russ.).
7. Международная Федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2005;2(3):47-49.
The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2005;2(3):47-49. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/2071-8713-4854>
8. Попов М.Ю. Отдаленные последствия психофармакотерапии в подростковом возрасте: минимизация потенциальных рисков. Современная терапия психических расстройств. 2024;3:58-69.
Popov MYu. *Long-Term Consequences of Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Minimizing Potential Risks*. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2024;3:58-69. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.65.78.006>
9. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(Suppl 2):4-14.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.130>
10. Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023;21(6):294-305.
<https://doi.org/10.1089/met.2023.0003>
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of

- the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644a>
12. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
<https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596>
 13. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, Sanders KB, Shui A, Hollway JA et al. Metformin for Treatment of Overweight Induced by Atypical Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(9):928-937.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1232>
 14. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-264.
<https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x>
 15. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(9):1195-1205.
<https://doi.org/10.1007/s00787-019-01425-2>
 16. Ataie-Jafari A, Heshmat R, Kelishadi R, Ardalan G, Mahmoudarabi M, Rezapoor A, et al. Generalized or abdominal obesity: which one better identifies cardiometabolic risk factors among children and adolescents? The CASPIAN III study. *J Trop Pediatr*. 2014;60(5):377-385.
<https://doi.org/10.1093/tropej/fmu033>
 17. Ballaz S, Bourin M. Anti-Inflammatory Therapy as a Promising Target in Neuropsychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1411:459-486.
https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5_20
 18. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 2008;57(2):531-553.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.04.005>
 19. Barak N, Beck Y, Albeck JH. Betahistine decreases olanzapine-induced weight gain and somnolence in humans. *J Psychopharmacol*. 2016;30(3):237-241.
<https://doi.org/10.1177/0269881115626349>
 20. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(11):1161-1168.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0252>
 21. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesouro M, Di Fede G, Cusumano G, et al. «The Linosa Study»: epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(7):455-461.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.11.002>
 22. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr*. 2000;83(Suppl 1):S49-S57.
<https://doi.org/10.1017/s0007114500000957>
 23. Boiko AS, Pozhidaev IV, Paderina DZ, Mednova IA, Goncharova AA, Fedorenko OY, et al. Gene Polymorphisms of Hormonal Regulators of Metabolism in Patients with Schizophrenia with Metabolic Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):844.
<https://doi.org/10.3390/genes13050844>
 24. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Viridis A. Uric Acid and Hypertension: a Review of Evidence and Future Perspectives for the Management of Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2022;79(9):1927-1936.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956>
 25. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199-214.
<https://doi.org/10.1055/a-1263-0898>
 26. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22(3):165-170.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283453e41>
 27. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4287-4294.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1010>
 28. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeyev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(3-4):181-193.
<https://doi.org/10.1159/000479510>
 29. Carmona-Vazquez CR, Ruiz-Garcia M, Pena-Landin DM, Diaz-Garcia L, Greenawalt SR. Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico. *Rev Neurol*. 2015;61(5):193-201. (In Spanish).
 30. Carnovale C, Battini V, Santoro C, Riccio MP, Carucci S, Nobile M, et al. Umbrella Review: Association Between Antipsychotic Drugs and Metabolic Syndrome Hallmarks in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2024;63(3):313-335.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.04.018>
 31. Catalano PM. The impact of gestational diabetes and maternal obesity on the mother and her offspring. *J Dev Orig Health Dis*. 2010;1(4):208-215.

- <https://doi.org/10.1017/S2040174410000115>
32. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078-8093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8078>
 33. Cockerill RG, Biggs BK, Oesterle TS, Croarkin PE. Antidepressant use and body mass index change in overweight adolescents: a historical cohort study. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11(11-12):14-21.
 34. Codazzi V, Frontino G, Galimberti L, Giustina A, Petrelli A. Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents. *Endocrine.* 2024;84(1):16-28. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03642-x>
 35. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-827. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>
 36. Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study. *CNS Spectr.* 2022;27(1):118-128. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001893>
 37. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Johnson J, Keeton C, Spanos M, et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World Psychiatry.* 2020;19(1):69-80. <https://doi.org/10.1002/wps.20714>
 38. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 2004;4(1):53-62. <https://doi.org/10.1007/s11892-004-0012-x>
 39. De Boer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients.* 2019;11(8):1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>
 40. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494-2497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7>
 41. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011;10(1):52-77. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
 42. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry.* 2011;26(3):144-158. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.011>
 43. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):295-303. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.01.028>
 44. DeBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka T, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis: Efficacy and Safety of Second-Generation Antipsychotics in Youths With Bipolar Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2022;61(2):243-254. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.03.021>
 45. De Melo LGP, Nunes SOV, Anderson G, Vargas HO, Barbosa DS, Galecki P, et al. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;78:34-50. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.027>
 46. Devlin AM, Ngai YF, Ronsley R, Panagiotopoulos C. Cardiometabolic risk and the MTHFR C677T variant in children treated with second-generation antipsychotics. *Transl Psychiatry.* 2012;2(1):e71. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.68>
 47. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2438-2443. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2438>
 48. Fadzlina AA, Harun F, Nurul Haniza MY, Al Sadat N, Murray L, Cantwell MM, et al. Metabolic syndrome among 13 year old adolescents: prevalence and risk factors. *BMC Public Health.* 2014;14(Suppl 3):7. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-S3-S7>
 49. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
 50. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2396-406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.030>
 51. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(11):1154-1166. <https://doi.org/10.1111/obr.12444>
 52. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(Suppl 11):37-41.

53. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(5):434-438. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.052605>
54. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(5):327-342. <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0092>
55. Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(7):821-833. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0552>
56. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care*. 2005;28(4):878-881. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.878>
57. Goh KK, Chen CH, Lu ML. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2019;23(1):14-32. <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1449864>
58. Gotlib D, Ramaswamy R, Kurlander JE, DeRiggi A, Riba M. Valproic Acid in Women and Girls of Childbearing Age. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):58. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0809-3>
59. Gouveia ER, Gouveia BR, Marques A, Peralta M, França C, Lima A, et al. Predictors of Metabolic Syndrome in Adults and Older Adults from Amazonas, Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1303. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031303>
60. Graham RC, Burke A, Stettler N. Ethnic and sex differences in the association between metabolic syndrome and suspected nonalcoholic fatty liver disease in a nationally representative sample of US adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):442-449. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f73b4>
61. Gramaglia C, Gambaro E, Bartolomei G, Camera P, Chiarelli-Serra M, Lorenzini L, et al. Increased Risk of Metabolic Syndrome in Antidepressants Users: A Mini Review. *Front Psychiatry*. 2018;9:621. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00621>
62. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
63. Gupta R, Bhangoo A, Matthews NA, Anhalt H, Matta Y, Lamichhane B, Malik S, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(11-12):907-911. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.282>
64. Gurka MJ, Guo Y, Filipp SL, DeBoer MD. Metabolic syndrome severity is significantly associated with future coronary heart disease in Type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0647-y>
65. Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, Lindenmayer JP, Lee J, Friedman J, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):510-518. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0015>
66. Handen BL, Anagnostou E, Aman MG, Sanders KB, Chan J, Hollway JA, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Metformin for the Treatment of Overweight Induced by Antipsychotic Medication in Young People With Autism Spectrum Disorder: Open-Label Extension. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(10):849-856.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.07.790>
67. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150(6):1115-1121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
68. Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, van Dijk KW, Oostra BA, van Duijn CM. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: the Erasmus Rucphen Family study. *J Med Genet*. 2008;45(9):572-577. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.058388>
69. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
70. Jakobsen KD, Bruhn CH, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Nielsen J. Neurological, Metabolic, and Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated With Aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(5):496-499. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000548>
71. Jerrell JM. Neuroendocrine-related adverse events associated with antidepressant treatment in children and adolescents. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(2):83-90. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00106.x>
72. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):851-865. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009>

73. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):248-255. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.11>
74. Kang D, Jing Z, Li R, Hei G, Shao T, Li L, et al. Effect of Betahistine and Metformin on Antipsychotic-Induced Weight Gain: An Analysis of Two Clinical Trials. *Front Psychiatry.* 2018;9:620. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00620>
75. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):375-391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
76. Khashchenko E, Vysokikh M, Uvarova E, Krechetova L, Vtorushina V, Ivanets T, et al. Activation of Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome in Combination with Metabolic Disorders and Excessive Body Weight. *J Clin Med.* 2020;9(5):1399. <https://doi.org/10.3390/jcm9051399>
77. Kim JH, Lim JS. The association between C-reactive protein, metabolic syndrome, and prediabetes in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;27(4):273-280. <https://doi.org/10.6065/apem.2142226.113>
78. Kim SW, Kang HJ, Jhon M, Kim JW, Lee JY, Walker AJ, Agustini B, Kim JM, Berk M. Statins and Inflammation: New Therapeutic Opportunities in Psychiatry. *Front Psychiatry.* 2019;10:103. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00103>
79. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(2):157-165. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0020>
80. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-106. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i3.100>
81. Lalan S, Jiang S, Ng DK, Kupferman F, Warady BA, Furth S, et al. Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children. *J Pediatr.* 2018;202:163-170. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.007>
82. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One.* 2013;8(6):e67133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067133>
83. Lee J, Kang SC, Kwon O, Hwang SS, Moon JS, Chae HW, et al. Temporal Trends of the Prevalence of Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome in Korean Children and Adolescents between 2007 and 2020. *JObesMetabSyndr.* 2023;32(2):170-178. <https://doi.org/10.7570/journal.ObesMetabSyndr.2023.32.2.170>
84. Le Hellard S, Theisen F, Haberhausen M, Raeder MB, Fernø J, Gebhardt S, et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? *Mol Psychiatry.* 2009;14(3):308-317. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002133>
85. Leonard BE. Inflammation as the cause of the metabolic syndrome in depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* 2013;28:117-126. <https://doi.org/10.1159/000343974>
86. Li C, Birmaher B, Rooks B, Gill MK, Hower H, Axelson DA, et al. High Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(4):18m12422. <https://doi.org/10.4088/JCP.18m12422>
87. Li P, Jiang R, Li L, Li X, Liu C, Xu W, et al. Usefulness of hemoglobin A(1c) as a criterion to define metabolic syndrome in nondiabetic Chinese adolescents. *J Investig Med.* 2013;61(3):586-592. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318280ab13>
88. Li W, Chen D, Peng Y, Lu Z, Kwan MP, Tse LA. Association Between Metabolic Syndrome and Mortality: Prospective Cohort Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e44073. <https://doi.org/10.2196/44073>
89. Li W, Qiu X, Ma H, Geng Q. Incidence and long-term specific mortality trends of metabolic syndrome in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1029736. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1029736>
90. Libowitz MR, Nurmi EL. The Burden of Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Syndrome in Children. *Front Psychiatry.* 2021;12:623681. doi: 10.3389/fpsy.2021.623681
91. Mameli C, Zuccotti GV, Carnovale C, Galli E, Nannini P, Cervia D, et al. An update on the assessment and management of metabolic syndrome, a growing medical emergency in paediatric populations. *Pharmacol Res.* 2017;119:99-117. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.017>
92. Marazziti D, Arone A, Palermo S, Annuzzi E, Cappellato G, Chiarantini I, et al. The Wicked Relationship between Depression and Metabolic Syndrome. *Clin Neuropsychiatry.* 2023;20(2):100-108. <https://doi.org/10.36131/cnflioriteditore20230202>
93. Matricciani L, Paquet C, Galland B, Short M, Olds T. Children's sleep and health: a meta-review. *Sleep Med Rev.* 2019;46:136-150. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.04.011>
94. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:573479. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.573479>

95. McCarthy K, Laird E, O'Halloran AM, Fallon P, O'Connor D, Ortuño RR, et al. An examination of the prevalence of metabolic syndrome in older adults in Ireland: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *PLoS One*. 2022;17(9):e0273948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273948>
96. Medina-Vera I, Serralde-Zúñiga AE, Islas-Ortega L, Jiménez-Rolland E, Jimenez-Chanes KD, Guevara-Cruz M. Diagnosis of metabolic syndrome in children as a potential indicator of technical ability in medical and nutritional care. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2105-2110. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9703>
97. Mehdi S, Wani SUD, Krishna KL, Kinattungal N, Roohi TF. A review on linking stress, depression, and insulin resistance via low-grade chronic inflammation. *Biochem Biophys Rep*. 2023;36:101571. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101571>
98. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149(1):33-45. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.013>
99. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Hert A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):295-305. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs082>
100. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
101. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F, et al. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *J Psychiatr Res*. 2017;92:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>
102. Murdock KW, LeRoy AS, Fagundes CP. Inhibition is associated with metabolic syndrome and depression through inflammation. *Stress Health*. 2018;34(3):457-461. <https://doi.org/10.1002/smi.2808>
103. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.006>
104. Nehus E, Mitsnefes M. Childhood Obesity and the Metabolic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):31-43. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.004>
105. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):241-246. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000586>
106. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00374-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00374-6)
107. Nussbaum LA, Dumitraşcu V, Tudor A, Grădinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):877-884.
108. Ottesen NM, Meluken I, Frikke-Schmidt R, Plomgaard P, Scheike T, Fernandes BS, et al. Are remitted affective disorders and familial risk of affective disorders associated with metabolic syndrome, inflammation and oxidative stress?—a monozygotic twin study. *Psychol Med*. 2020;50(10):1736-1745. <https://doi.org/10.1017/S003329171900182X>
109. Parksepp M, Haring L, Kilk K, Taalberg E, Kangro R, Zilmer M, et al. Marked Low-Grade Inflammation and a Significant Deterioration in Metabolic Status in First-Episode Schizophrenia: A Five Year Follow-Up Study. *Metabolites*. 2022;12(10):983. <https://doi.org/10.3390/metabo12100983>
110. Patel RS, Majumder P, Correll CU. Characteristics and Correlates of Metabolic Syndrome in Adolescents with Unipolar and Bipolar Depression: Results from a Cross-National Inpatient Case-Control Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2022;32(8):426-433. <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0017>
111. Peng TR, Lin HH, Lee MC, Chen SM. Statins as an adjuvant therapy for patients with schizophrenia: An up-to-date systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024;89:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2024.05.001>
112. Perry BI, Burgess S, Jones HJ, Zammit S, Uptegrove R, Mason AM, et al. The potential shared role of inflammation in insulin resistance and schizophrenia: A bidirectional two-sample mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003455. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003455>
113. Piras M, Chahma J, Ranjbar S, Laaboub N, Grosu C, Plessen KJ, et al. Is Clozapine-induced Weight Gain Dose-dependent? Results From a Prospective Cohort Study. *Schizophr Bull*. 2023;49(4):944-952. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad009>
114. Podeanu MA, Turcu-Stiolica A, Subțirelu MS, Stepan MD, Ionele CM, Gheonea DI, et al. C-Reactive Protein as a Marker of Inflammation in Children and Adolescents with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2023;11(11):2961. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112961>

115. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Weizman R, Weizman A. Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine-betahistine combination. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(3):615-622. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2935-2>
116. Pozzi M, Ferrentino RI, Scrinzi G, Scavone C, Capuano A, Radice S, et al. Weight and body mass index increase in children and adolescents exposed to antipsychotic drugs in non-interventional settings: a meta-analysis and meta-regression. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(1):21-37. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01582-9>
117. Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther*. 2014;36(7):1087-1095.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.001>
118. Quteineh L, Vandenberghe F, Saigi Morgui N, Delacrétaç A, Choong E, Gholam-Rezaee M, et al. Impact of HSD11B1 polymorphisms on BMI and components of the metabolic syndrome in patients receiving psychotropic treatments. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(5):246-258. <https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000131>
119. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Moreno JJ, Bodega P, de Cos-Gandoy A, de Miguel M, et al. Metabolic syndrome, adiposity, diet, and emotional eating are associated with oxidative stress in adolescents. *Front Nutr*. 2023;10:1216445. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1216445>
120. Reekie J, Hosking SP, Prakash C, Kao KT, Juonala M, Sabin MA. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. *Obes Rev*. 2015;16(7):566-580. <https://doi.org/10.1111/obr.12284>
121. Reinehr T, Lass N, Toschke C, Rothermel J, Lanzinger S, Holl RW. Which Amount of BMI-SDS Reduction Is Necessary to Improve Cardiovascular Risk Factors in Overweight Children? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3171-3179. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1885>
122. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):12-24. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00713-1>
123. Rizzo NS, Ruiz JR, Oja L, Veidebaum T, Sjöström M. Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: the European Youth Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):586-592. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.586>
124. Rocha EPAA, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Wiltenberg A, Körner A, et al. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(1):19-27. <https://doi.org/10.1159/000490113>
125. Rodríguez LA, Madsen KA, Cotterman C, Lustig RH. Added sugar intake and metabolic syndrome in US adolescents: cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2012. *Public Health Nutr*. 2016;19(13):2424-2434. <https://doi.org/10.1017/S1368980016000057>
126. Saadullah Khani N, Cotic M, Wang B, Abidoph R, Mills G, Richards-Belle A, et al. Schizophrenia and cardiometabolic abnormalities: A Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2023;14:1150458. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1150458>
127. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
128. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51-57. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.12.013>
129. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
130. Sayin FK, Buyukinan M. Sleep Duration and Media Time Have a Major Impact on Insulin Resistance and Metabolic Risk Factors in Obese Children and Adolescents. *Child Obes*. 2016;12(4):272-278. <https://doi.org/10.1089/chi.2015.0126>
131. Scheen AJ. Metabolic disorders induced by psychotropic drugs. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(3):357-363. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.03.006>
132. Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother*. 2021;43(3):177-184. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0237>
133. Shapiro M, Reid A, Olsen B, Taasan M, McNamara J, Nguyen M. Topiramate, zonisamide and weight loss in children and adolescents prescribed psychiatric medications: A medical record review. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(1):56-68. <https://doi.org/10.1177/0091217415621266>
134. Shen H, Li R, Yan R, Zhou X, Feng X, Zhao M, et al. Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications. *Psychiatry Res*. 2018;262:84-93. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.018>
135. Shnayder NA, Grechkina VV, Trefilova VV, Efremov IS, Dontceva EA, Narodova EA, et al. Valproate-Induced Metabolic Syndrome. *Biomedicines*. 2023;11(5):1499. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>
136. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):1041-1050. <https://doi.org/10.4088/jcp.08r04392>

137. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):293-302. <https://doi.org/10.1111/dom.13522>
138. Stahl S.M. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology, 6th Edition.* Cambridge University Press, 2017.
139. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-757. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>
140. Tagi VM, Samvelyan S, Chiarelli F. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(4):215-225. <https://doi.org/10.1159/000510941>
141. Taylor JH, Jakubovski E, Gabriel D, Bloch MH. Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(7):474-484. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0147>
142. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):43-64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>
143. Trigueiro AJP, Ramirez J, Hennessey E, Beqiri M. Metabolic Syndrome Identification in Patients Treated With Second-Generation Antipsychotic Medications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2022;60(8):11-18. <https://doi.org/10.3928/02793695-20220314-01>
144. Upadhyay N, Patel A, Chan W, Aparasu RR, Ochoa-Perez M, Sherer JT, et al. Reversibility of psychotropic medication induced weight gain among children and adolescents with bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2019;276:151-159. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.005>
145. Valtonen MK, Laaksonen DE, Laukkanen JA, Tolmunen T, Viinamäki H, Lakka HM, et al. Low-grade inflammation and depressive symptoms as predictors of abdominal obesity. *Scand J Public Health.* 2012;40(7):674-680. <https://doi.org/10.1177/1403494812461730>
146. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015;14(3):339-347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
147. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González-Gross M, et al. HELENA project group. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr.* 2017;176(2):241-252. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2831-6>
148. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):10-14. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.036467>
149. Walker AJ, Kim Y, Borissiouk I, Rehder R, Dodd S, Morris G, et al. Neurobiological underpinnings and mechanisms in mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:693-708. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.012>
150. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(6):301-306. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000135>
151. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031049>
152. Widjaja NA, Irawan R, Hanindita MH, Ugrasena I, Handajani R. METS-IR vs. HOMA-AD and Metabolic Syndrome in Obese Adolescents. *J Med Invest.* 2023;70(1.2):7-16. <https://doi.org/10.2152/jmi.70.7>
153. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9221. <https://doi.org/10.3390/ijms22179221>
154. Yang L, Chen J, Li Y, Wang Y, Liang S, Shi Y, et al. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry.* 2016;17(6):467-474. <https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1165865>
155. Yang L, Chen J, Liu D, Yu S, Cong E, Li Y, et al. Association between SREBF2 gene polymorphisms and metabolic syndrome in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;56:136-141. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.08.015>
156. Ye W, Xing J, Yu Z, Hu X, Zhao Y. Mechanism and treatments of antipsychotic-induced weight gain. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(6):423-433. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01291-8>
157. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369(9579):2059-2061. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60958-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60958-1)

Сведения об авторах

Прусова Татьяна Игоревна — лаборант-исследователь отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 920191, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: ta_prusova@mail.ru

Лепик Ольга Витальевна — младший научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ovlepick@gmail.com

Костерин Дмитрий Николаевич — к.м.н., научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Яковлева Юлия Александровна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: yya.08@mail.ru

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения терапии психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: popovmikhail@mail.ru

Поступила 14.09.2024

Received 14.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Психологические характеристики микросоциального окружения как предикторы ремиссии у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами

Бочаров В.В.^{1,2}, Шишкова А.М.¹, Дубинина Е. А.^{1,5}, Караваева Т. А.^{1,2,3,4}, Старунская Д.А.¹, Черная Ю. С.¹, Сарайкин Д. М.¹, Винникова А. Ю.¹

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

²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Широкая представленность среди российского населения депрессивных и тревожных расстройств, проявляющихся как в виде самостоятельных нозологических форм, так и в виде коморбидных состояний, обуславливает значимость изучения факторов, определяющих их этиопатогенез. Микросоциальное окружение больного традиционно рассматривается в качестве значимого предиктора, во многом детерминирующего течение депрессивных и тревожных расстройств. Вместе с тем наблюдается недостаток исследований, раскрывающих соотношение психологического содержания переживаний родственников с выраженностью симптоматики и клинической динамикой состояния пациентов.

Целью исследования явилось определение значения психологических характеристик микросоциального окружения пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами для прогноза клинической динамики их состояния в процессе стационарного лечения и в катамнезе (спустя шесть месяцев после выписки). На основе обследования 50 пациентов (17 мужчин, 33 — женщины, средний возраст 27,81 [SD=9,96] лет) и 50 родственников (16 мужчин, 34 женщин, средний возраст 48,04 [SD=11,45] лет) показано, что характер отношения к болезни близкого и восприятие родственником больного семейной ситуации оказываются взаимосвязанными с показателями, отражающими динамику становления ремиссии пациентов. В частности, на этапе стационарного лечения условием, способствующим улучшению состояния пациента, является эмоциональная поддержка со стороны близкого, а для формирования устойчивой ремиссии в отсроченной перспективе значение имеет наличие понятных семейных правил, упорядоченность, иерархичность отношений, а также внимание к морально-нравственным аспектам в семье.

Полученные данные говорят о важности системного подхода в психотерапии депрессивных и тревожных расстройств, учитывающего как индивидуальные психологические особенности пациентов, так и характеристики их микросоциального окружения.

Ключевые слова: тревога, депрессия, нарушения сна, ремиссия, родственники больных.

Информация об авторах

Бочаров Виктор Викторович — e-mail: bochvik@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0874-4576>

Шишкова Александра Михайловна* — e-mail: shishaspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9707-138X>

Дубинина Елена Александровна — e-mail: trifonovahelen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1740-6659>

Караваева Татьяна Артуровна — e-mail: tania_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Старунская Диана Андреевна — e-mail: dianastarunskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8653-8183>

Черная Юлия Сергеевна — e-mail: psiheja13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2646-2145>

Сарайкин Дмитрий Михайлович — e-mail: saraikindm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0561-4736>

Винникова Анастасия Юрьевна — e-mail: vinnikovaanastasia@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-1425-2547>

Как цитировать: Бочаров В.В., Шишкова А.М., Дубинина Е.А., Караваева Т.А., Старунская Д.А., Черная Ю.С., Сарайкин Д.М., Винникова А.Ю. Психологические характеристики микросоциального окружения как предикторы ремиссии у пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-2:65-77. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1013>.

Конфликт интересов: Бочаров В.В., Караваева Т.А. являются членами редакционной коллегии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ «НМИЦ ПН им В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ) 2024 0014

Psychological characteristics of the microsocial environment as predictors of remission among patients with depressive and anxiety neurotic disorders

Victor V. Bocharov^{1,2}, Alexandra M. Shishkova¹, Elena A. Dubinina^{1,5}, Tatiana A. Karavaeva^{1,2,3,4},

Diana A. Starunskaya¹, Yulia S. Chernaya¹, Dmitry M. Saraykin¹, Anastasia Yu. Vinnikova¹

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

²Saint-Petersburg State University, Russia

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

⁴N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

⁵Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia

Research article

Summary. The wide representation among the Russian population of depressive and anxiety disorders, manifested both in the form of independent nosological forms and in the form of comorbid conditions, determines the importance of studying the factors that determine their etiopathogenesis. The patient's microsocial environment is traditionally considered as a significant predictor, largely determining the course of depressive and anxiety disorders. At the same time, there is a lack of studies revealing the ratio of the psychological content of relatives' experiences with the severity of symptoms and clinical dynamics of the patient's condition.

The aim of the study was to determine the value of the psychological characteristics of the microsocial environment of patients with depressive and anxiety disorders for predicting the clinical dynamics of their condition during inpatient treatment and in catamnesis (six months after discharge). Based on the investigation of 50 patients (17 men, 33 women, average age 27.81 [SD = 9.96] years) and 50 relatives (16 men, 34 women, average age 48.04 [SD = 11.45] years), it was shown that the nature of the relationship to the disease of a loved one and the perception of family situation by relative are interrelated with indicators reflecting the dynamics of patients' remission. In particular, emotional support from a loved one contributes to the of the patient's improvement at the inpatient treatment phase. And the presence of understandable family rules, orderliness, hierarchical relationships, as well as attention to moral aspects in the family contributes to the stabilization of remission in a delayed perspective.

The data obtained indicate the importance of a systematic approach in the psychotherapy of depressive and anxiety disorders, taking into account both the individual psychological characteristics of patients and the characteristics of their microsocial environment.

Keywords: anxiety, depression, sleep disorders, remission, relatives of patients.

Information about the authors:

Victor V. Bocharov — e-mail: bochvik@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0874-4576>

Alexandra M. Shishkova* — e-mail: shishaspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9707-138X>

Elena A. Dubinina — e-mail: trifonovahelen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1740-6659>

Tatiana A. Karavaeva — e-mail: tania_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Diana A. Starunskaya — e-mail: dianastarunskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8653-8183>

Yulia S. Chernaya — e-mail: psiheja13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2646-2145>

Dmitry M. Saraykin — e-mail: saraikindm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0561-4736>

Anastasia Yu. Vinnikova — e-mail: vinnikovaanastasia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-1425-2547>

To cite this article: Bocharov VV, Shishkova AM, Dubinina EA, Karavaeva TA, Starunskaya DA, Chernaya YuS, Saraykin DM, Vinnikova AYU. Psychological characteristics of the microsocial environment as predictors of remission among patients with depressive and anxiety neurotic disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:65-77. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1013>. (In Russ.)

Conflict of interest: Victor V. Bocharov, Tatiana A. Karavaeva are members of the editorial board.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution "V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2026. (XSOZ) 2024 0014.

Депрессивные и тревожные расстройства в настоящее время сохраняют одно из ведущих мест в структуре психических заболеваний в России [2, 5]. Кроме самостоятельных нозологических единиц они часто представлены коморбидными состояниями, что в значительной степени затрудняет их верификацию и терапию. Исследователи отмечают важную роль нарушения семейных отношений как психогенного фактора в развитии депрессивных и тревожных клинических проявлений, предиктора их возможной неблагоприятной динамики, а также существенное негативное влияние данной патологии на качество жизни и самого пациента, и его близких [6, 11, 12, 14, 15, 16, 19, 21, 22, 25].

Наличие «порочного круга», образуемого взаимосвязью между психической патологией у пациента и нарушениями его семейных/супружеских отношений [26], определяет необходимость системного подхода в терапии.

Вместе с тем к настоящему времени отмечается недостаток исследований, раскрывающих психологическое содержание переживаний родственников пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами в соотношении с клинической динамикой состояния их близких. Такие данные позволили бы углубить понимание психологической динамики в семьях пациентов и определить пути оптимальной помощи как больному, так и семье в целом.

Целью исследования явилось определение значения психологических характеристик микросоциального окружения пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами для прогноза клинической динамики их состояния в процессе стационарного лечения и в катамнезе (спустя шесть месяцев после выписки).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (отделение лечения пограничных психических расстройств и психотерапии) в 2024 году.

В исследование были включены пациенты с изолированными и коморбидными депрессивными психическими расстройствами аффективного спектра и тревожными невротическими расстройствами, а также их родственники, вовлеченные в ситуацию лечения. Объединение пациентов данных клинических групп было основано на определенной общности клинической картины, обусловленной нарушениями эмоционально-волевой сферы, выраженности психогенного компонента в развитии и динамике расстройств, сходстве пси-

хологического содержания ситуации болезни для близких.

Психодиагностическое обследование родственников осуществлялось на 2-3 день после госпитализации пациентов. Обследовались родственники, в наибольшей степени вовлеченные в ситуацию госпитализации и лечения пациента.

Обследование пациентов осуществлялось в три этапа: 1) при поступлении в стационар, 2) за 1-2 дня перед выпиской и 3) в катамнезе (спустя шесть месяцев после выписки).

Психодиагностическое обследование родственников реализовывалось медицинским психологом и включало следующие опросники, направленные на оценку отношения к болезни близкого и восприятия семейной ситуации: «Уровень эмоционального выгорания родственников» [4], «Оценка негативных последствий болезни близкого» [3], «Шкала семейного окружения» [6].

Пациенты были обследованы врачом-психиатром с применением клинического метода, включающего клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический и клиничко-патогенетический методы. Осуществлялась интегральная оценка тяжести состояния при поступлении, выписке и в катамнезе на основании градации, используемой в «Шкале общего клинического впечатления» (Clinical Global Impression Scale, CGI) [10].

Степень расстройства:

- Отсутствует — 1 балл
- Очень слабо выраженное — 2 балла
- Слабо выраженное — 3 балла
- Умеренно выраженное — 4 балла
- Выраженное — 5 баллов
- Тяжелое — 6 баллов
- Чрезвычайно выраженное — 7 баллов.

Критерии включения родственников:

- добровольное информированное согласие;
- возраст от 18 лет до 74 лет (молодой, средний, пожилой возраст);
- вовлеченность в ситуацию лечения и госпитализации пациента (определение себя как основного лица, вовлеченного в ситуацию лечения, госпитализации);
- отсутствие диагностированных психических расстройств и соматических заболеваний в стадии обострения (по самоотчету).

Критерии включения пациентов:

- добровольное информированное согласие;
- возраст от 18 лет до 74 лет (молодой, средний, пожилой возраст);
- диагностированное непсихотическое депрессивное или тревожное психическое расстройство (или их комбинация как коморбидное состояние) с выраженным психогенным компонентом (F3, F4), клинически проявляющееся симптомами эмо-

ционально-волевых (тревожные, фобические, депрессивные), функциональных сомато-вегетативных нарушений, нарушений сна, и требующее комбинированного психофармакологического и психотерапевтического лечения;

- отсутствие психотических симптомов, расстройств интеллекта, химических аддикций;
- отсутствие диагностированных соматических заболеваний в стадии обострения.

Было обследовано 50 пациентов (17 мужчин, 33 — женщины, средний возраст 27,81 [SD=9,96] лет) и 50 родственников (16 мужчин, 34 женщин, средний возраст 48,04 [SD=11,45] лет), из них 36 — родителей и 14 — супругов пациента. Клинические и социально-демографические данные обследованных представлены в Табл.1.

Методы математико-статистического анализа данных. Полученные данные анализировались с использованием мер описательной статистики (частота, среднее, стандартная ошибка среднего, медиана, межквартильный размах). Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с применением критерия Шапиро-Уилка. Сопряженность признаков оценивалась на основании критерия хи-квадрат, различия в подгруппах по количественным переменным — с использованием t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака) и U-критерия Манна – Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). Взаимосвязь между признаками определялась с применением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Оценка динамики показателей с ненормальным распределением осуществлялась с применением критерия Уилкоксона.

Результаты

Отношение к болезни близкого и восприятие семейной ситуации у родственников пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами

Результаты психодиагностической оценки отношения обследованных родственников к болезни близкого и восприятия семейной ситуации представлены в Табл.2. Как следует из табл. 2, доминирующими переживаниями в связи с ситуацией болезни родственника является беспокойство, отмечается высокая степень объективного бремени болезни (затраты времени, сил, финансов в связи с болезнью близкого), но вместе с тем и высокий уровень готовности преодолеть трудности, связанные с болезнью и лечением, доверие к специалистам. Обследованные родственники оценивают свои семейные отношения как преимущественно неконфликтные, с относительно низким уровнем взаимного контроля и иерархичности отношений.

Тяжесть состояния пациента на момент поступления по оценке специалиста была обратно связана с единственным психологическим пока-

зателем родственника — оценкой конфликтности семейных взаимоотношений ($r=-0,37$, $p=0,008$). Длительность заболевания, опыт обращения за помощью, возраст пациента не были связаны с отношением к болезни со стороны родственников. Вместе с тем, родственники, проживающие вместе с пациентом, имели более высокие показатели объективного ($p=0,008$) и субъективного ($p=0,03$) бремени болезни, чем родственники, проживающие отдельно, но при этом и более высокие показатели энергии ($p=0,03$), что отражает их большую готовность прилагать усилия по поддержке больного. Более высокое субъективное бремя болезни также отмечается у родственников пациентов мужского пола ($p=0,03$). В сравнении с родителями, супруги пациентов имели более высокие показатели по шкале «Наполненность смыслом» ($p=0,04$), отражающей субъективную значимость заботы о близком как источнике осмысленности собственной жизни.

Родственники с высшим образованием оценивали свою семью как более сплоченную ($p=0,01$), при этом была обнаружена обратная связь между возрастом родственника и уровнем истощения ($r=-0,44$, $p=0,002$), деперсонализации ($r=-0,29$, $p=0,04$), а также прямая связь с уровнем энергии ($r=0,36$, $p=0,01$). Несколько более высокие показатели истощения выявлялись в целом у женщин ($p = 0,04$).

Динамика тяжести состояния пациентов

В Табл.3 представлены результаты оценки тяжести состояния пациентов при поступлении, на момент выписки и в катамнезе (спустя шесть месяцев после выписки).

Как следует из Табл.3, у обследованных пациентов была зафиксирована положительная динамика психического состояния и в процессе лечения, и после выписки. У 30 пациентов (60%) по результатам катамнестической оценки состояния улучшилось, по сравнению с выпиской, однако лишь у 5 (10%) регистрировалась полная редукция симптоматики.

У 18 пациентов (5 мужчин, 13 женщин) было зафиксировано существенное улучшение состояния в ходе лечения (снижение показателя тяжести на 2 балла и более). Пациенты этой группы не отличались от пациентов с менее выраженной динамикой (либо ее отсутствием) по исходной тяжести состояния, опыту обращения за специализированной помощью, длительности заболевания. В социальном отношении статистически значимым являлась большая представленность пациентов с высшим образованием среди пациентов с выраженной динамикой (55,6% против 28,1%, $p=0,04$).

Пациенты, состояние которых улучшилось в ходе лечения, улучшилось или осталось стабильным после выписки, а также соответствовало степени выраженности расстройства уровням «расстройство отсутствует» или «очень слабо выраженное расстройство» на момент катамнестической оценки, были отнесены к группе с полной

Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики обследованных пациентов и их родственников
Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the patients and their relatives

Параметры	Чел. (%)	
Родственники		
Проживание с пациентом	Совместное проживание	31 (62%)
	Раздельное проживание	19 (38%)
Уровень образования	Среднее, средне-специальное	9 (18%)
	Высшее, неоконченное высшее	41 (82%)
Профессиональная занятость	Работает	43 (86%)
	Не работает	7 (14%)
Семейное положение	Состоит в браке	37 (74%)
	Не состоит в браке (холост/не замужем, в разводе, вдовец/вдова)	13 (26%)
Пациенты		
Длительность заболевания	До 1 года	5 (10%)
	От 1 года до 5 лет	23 (46%)
	От 5 лет до 10 лет	10 (20%)
	От 10 лет и более	12 (24%)
Обращение за специализированной помощью	Первичное	21 (42%)
	Повторное	29 (58%)
Уровень образования	Среднее, средне-специальное	14 (18%)
	Высшее, неоконченное высшее	36 (72%)
Профессиональная занятость	Работает	24 (48%)
	Не работает	26 (52%)

ремиссией. В данную группу вошел 21 пациент (9 мужчин, 12 женщин). Пациенты с полной ремиссией в анамнезе не отличались от остальных пациентов исходным уровнем тяжести расстройства, длительностью заболевания, опытом обращения за помощью. В социальном аспекте единственным отличием от пациентов, не достигших полной ремиссии после выписки, являлось то, что среди пациентов с полной ремиссией большая доля имела на момент госпитализации трудовую занятость (66,7% против 34,5%, $p=0,03$).

Соотношение психологических характеристик родственников и динамики тяжести состояния пациентов

Результаты сравнения характеристик отношения к болезни близкого и восприятия семейной ситуации у родственников пациентов с незначительной динамикой и со значительным улучшением состояния в ходе лечения (динамика от этапа госпитализации до выписки) представлены в Табл.4. Как следует из табл. 4, отношение родственников пациентов с отчетливой благоприятной

динамикой в ходе лечения имело определенные отличия, проявляющиеся более выраженными положительными чувствами по отношению к больному (шкала «Позитивные чувства по отношению к больному»), меньшей усталостью и большей энергичностью в преодолении жизненных трудностей, связанных с болезнью и лечением близкого (шкала «Энергия»), большей готовностью к выражению своих чувств в семейной коммуникации (шкала «Экспрессивность»).

Результаты сравнения характеристик отношения к болезни близкого и восприятия семейной ситуации у родственников пациентов, достигших и не достигших полной ремиссии после выписки, представлены в Табл.5.

Как следует из Табл.5, родственники пациентов с более благоприятным прогнозом характеризуют свои семейные отношения как более иерархичные, регулируемые, включающие систему правил (шкала «Контроль»), актуализирующие морально-нравственные, этические вопросы (шкала «Морально-нравственные аспекты»). На уровне тенденции также отмечается меньшая выраженность негативных чувств по отношению к родственни-

Таблица 2. Психологические характеристики обследованных родственников Table 2. Psychological characteristics of relatives		
Параметр	Me	Межквартильный размах
«Оценка негативных последствий болезни близкого»		
Объективное бремя	16	4
Субъективное бремя	4	6
Беспокойство	17	6
Стигматизация	5	7
Позитивные чувства по отношению к больному	9	4
Негативные чувства по отношению к больному	2	6
Ощущение утраты	5,5	3
Удовлетворенность взаимодействием со специалистом	21	6
«Уровень эмоционального выгорания родственников»		
Энергия	11	5
Наполненность смыслом	11	6
Ресурс	21	8
Самоэффективность в лечении родственника	23	9
Истощение	12	13
Деперсонализация	8	15
Деструктивная разрядка напряжения	9	11
Редукция достижений	18	13
«Шкала семейного окружения»		
Сплоченность	6,5	3
Экспрессивность	6	3
Конфликт	2	3
Независимость	5	2
Ориентация на достижения	5	3
Интеллектуально-культурная ориентация	5	3
Ориентация на активный отдых	4	3
Морально-нравственные аспекты	4	3
Организация	6	3
Контроль	2	2

Таблица 3. Динамика показателя тяжести состояния пациентов
Table 3. Patients' severity score dynamics

Степень выраженности расстройства	Поступление	Выписка	Катамнез
Отсутствует	0 (0%)	0 (0%)	5 (10%)
Очень слабо выраженное	2 (4%)	7 (14%)	16 (32%)
Слабо выраженное	19 (38%)	26 (52%)	27 (54%)
Умеренно выраженное	27 (54%)	16 (32%)	1 (2%)
Выраженное	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
Тяжелое	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Чрезвычайно выраженное	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: значимость изменения показателя от поступления к выписке на уровне $p < 0,0001$, значимость изменения показателя от выписки к катамнезу на уровне $p < 0,0001$.

Note: significance of change from admission to discharge at $p < 0,0001$, significance of change from discharge to catamnesis at $p < 0,0001$.

ку (шкала «Негативные чувства по отношению к больному»).

Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на оценку прогностического значения отношения к болезни близкого и восприятия семейной ситуации у родственников пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами с точки зрения формирования ремиссии.

Актуальность рассматриваемой проблемы определяется, с одной стороны, высокой распространенностью депрессивных и тревожных невротических расстройств [2, 5], необходимостью более глубокого понимания психологических условий эффективности лечения и достижения устойчивой ремиссии в данных клинических группах, а с другой стороны, недостаточностью исследований, раскрывающих особенности отношений и переживаний родственников больных с пограничными психическими расстройствами, что важно для обеспечения системного подхода в лечении, стойкости ремиссии, а также для предупреждения нарушений психического здоровья у самих родственников.

В клинической психологии, психотерапии нарушение семейных взаимоотношений традиционно рассматривается как возможный источник невротизации, подтвержденный фактор риска развития тревожных, депрессивных расстройств и нарушений здоровья в целом [6, 12, 15, 19, 25]. Также убедительно продемонстрировано негативное влияние тревожных и депрессивных расстройств на качество супружеских, семейных отношений [11, 21, 22], высокий уровень объективного и субъективного бремени семьи [14, 16].

Накоплены свидетельства значительной роли характеристик микросоциального окружения пациентов в формировании прогноза течения непсихотических психических заболеваний, в особенности депрессивного спектра. Так, например,

показано, что депрессивные пациенты из дисфункциональных семей имеют меньшие шансы на достижение ремиссии спустя год по сравнению с пациентами из функциональных семей [18]. Более благоприятный прогноз течения депрессии в долгосрочной перспективе (период наблюдения 23 года) был зафиксирован у пациентов с более высоким уровнем поддержки в семье [17]. В проспективном исследовании, включавшем 2858 пациентов с депрессией, было установлено, что уровень социальной поддержки на момент обращения связан со степенью выраженности симптомов спустя 3-4 месяца независимо от вида терапии [9].

В целом, большинство работ в данной области подтверждают необходимость рассмотрения депрессивных и тревожных невротических расстройств в контексте характеристик микросоциального окружения пациента, о их взаимном влиянии и тесной сопряженности, однако при рассмотрении этих характеристик недостаточно внимания уделяется важным аспектам адаптации родственников к ситуации болезни близкого, изменяющим и, возможно, в ряде случаев усложняющим взаимоотношения с больным. Как представляется, эти психологические характеристики могут выступать в качестве звена, связывающего переживания, поведение родственников и психическое состояние пациента.

Вышеизложенное определило цель и методологию настоящего исследования. Его основные результаты можно сгруппировать следующим образом: 1) связь переживаний и отношений родственников с клиническими и социально-демографическими характеристиками; 2) значение отношений и переживаний родственников для прогноза динамики состояния пациента в ходе лечения, а также 3) в среднесрочной перспективе после выписки.

Прежде всего было установлено, что отношение родственника к болезни близкого более тесно связано с многообразием обстоятельств жизни и опыта взаимодействия с пациентом, чем с тяже-

Таблица 4. Психологические характеристики родственников пациентов со значительной и незначительной динамикой состояния в ходе лечения (динамика от этапа госпитализации до выписки)
Table 4. Psychological characteristics of relatives of patients with significant and insignificant dynamics of the condition during treatment (dynamics from hospitalization to discharge)

Параметр	Родственники пациентов с незначительной динамикой в ходе лечения (n=32)		Родственники пациентов со значительным улучшением состояния в ходе лечения (n=18)		p
	Me	межквартильный размах	Me	межквартильный размах	
«Оценка негативных последствий болезни близкого»					
Объективное бремя	16	4	16	5	0,89
Субъективное бремя	4	7	5	7	0,71
Беспокойство	17	5	17	8	0,49
Стигматизация	5	7	6,5	8	0,76
Позитивные чувства по отношению к больному	8	3	10	4	0,03
Негативные чувства по отношению к больному	3,5	7	1	3	0,09
Ощущение утраты	5,5	3	5,5	4	0,72
Удовлетворенность взаимодействием со специалистом	20	7	21	6	0,88
«Уровень эмоционального выгорания родственников»					
Энергия	10,5	5	12	7	0,04
Наполненность смыслом	10,5	5	12	8	0,42
Ресурс	20	9	23	9	0,18
Самоэффективность в лечении родственника	22	8	24	11	0,44
Истощение	13,5	13	8,5	13	0,34
Деперсонализация	10,5	14	6	9	0,05
Деструктивная разрядка напряжения	10	11	7,5	13	0,86
Редукция достижений	20	14	15	11	0,05
«Шкала семейного окружения»					
Сплоченность	5	3	7	2	0,19
Экспрессивность	5	3	7	3	0,05
Конфликт	2	3	1	2	0,24
Независимость	5	2	5	1	0,38
Ориентация на достижения	5,5	3	5	2	0,52
Интеллектуально-культурная ориентация	5	3	4,5	4	0,63
Ориентация на активный отдых	4	3	4	4	0,86
Морально-нравственные аспекты	4	3	5	2	0,24
Организация	5,5	4	7	4	0,24
Контроль	2	2	2	3	1,00

Таблица 5. Психологические характеристики родственников пациентов со сформированной и не сформированной ремиссией (по результатам катamnестической оценки)
Table 5. Psychological characteristics of relatives of patients in remission and not in remission (according to the results of catamnestic assessment)

Параметр	Родственники пациентов без полной ремиссии (n=29)		Родственники пациентов с полной ремиссией (n=21)		p
	Me	Межквартильный размах	Me	Межквартильный размах	
«Оценка негативных последствий болезни близкого»					
Объективное бремя	17	4	21	8	0,45
Субъективное бремя	4	4	9	9	0,18
Беспокойство	17	5	19	6	0,72
Стигматизация	5	8	7	8	0,75
Позитивные чувства по отношению к больному	8	2	9	4	0,24
Негативные чувства по отношению к больному	6	6	1,5	7	0,07
Ощущение утраты	6	2	5,5	4	0,52
Удовлетворенность взаимодействием со специалистом	20	4	23	5	0,15
«Уровень эмоционального выгорания родственников»					
Энергия	11	5	12,5	4	0,25
Наполненность смыслом	10	6	12,5	9	0,09
Ресурс	21	7	25	7	0,11
Самозффективность в лечении родственника	22	8	28	17	0,11
Истощение	9	9	14	14	0,28
Деперсонализация	10	12	8	16	0,89
Деструктивная разрядка напряжения	7	11	9	14	0,92
Редукция достижений	19	12	11,5	10	0,08
«Шкала семейного окружения»					
Сплоченность	6	3	6	5	0,75
Экспрессивность	5	7	6,5	3	0,43
Конфликт	2	5	1,5	6	0,31
Независимость	5	3	5	2	0,44
Ориентация на достижения	5	3	5,5	4	0,59
Интеллектуально-культурная ориентация	5	8	5,5	4	0,48
Ориентация на активный отдых	3	3	4	3	0,53
Морально-нравственные аспекты	3	3	4	2	0,03
Организация	5	6	5	6	0,98
Контроль	1	3	2	3	0,03

стью клинических проявлений расстройства (в рамках рассматриваемой патологии). Единственным коррелятом тяжести состояния пациента на момент обращения за помощью являлся показатель конфликтности семейных отношений в восприятии родственника: родственники пациентов с более тяжелым расстройством оценивали семейные отношения как менее конфликтные. Такой результат может объясняться, с одной стороны, снижением конфликтности на фоне очевидной симптоматики у близкого, идентифицируемой уже как болезненной. В этом смысле полученные результаты также можно интерпретировать в рамках концепции симптома семьи и идентифицированного пациента [1]. С другой стороны, данный феномен можно рассматривать как защитное когнитивное искажение у родственника в связи с подавляемым переживанием чувства вины за болезнь близкого.

Результаты настоящего исследования согласуются с выводами ряда других авторов о значительно более высоком бремени у родственников, проживающих совместно с пациентом (по сравнению с родственниками, проживающими отдельно) [7, 13], то есть вовлеченных в заботу о пациенте и взаимодействие с ним на постоянной основе. Вместе с тем, проживающие с пациентом родственники демонстрируют и более высокую энергичность, готовность участвовать в поддержке близкого. Можно предположить, что постоянная вовлеченность в ситуацию болезни близкого, во взаимодействие с ним, способствует более глубокой мотивированности для решения проблемы. Об этом также свидетельствуют результаты сравнения отношений родителей и супругов пациентов: супруги чаще, чем родители, отмечают высокую личную значимость поддержки близкого, воспринимают ее как важное, наполненное смыслом дело.

В настоящем исследовании была выявлена обратная связь между возрастом родственника и уровнем истощения, усталости от заботы о близком, деперсонализации (обесценивания переживаний близкого, эмоциональной опустошенности, потерей личной заинтересованности в близком). Этот результат представляется в определенном смысле парадоксальным и не согласуется с данными других авторов [20]. Можно предположить, что данный факт обусловлен более высокой социально-профессиональной нагрузкой, а также большей напряженностью конфликта между реальной ситуацией и социальными ожиданиями / амбициями у родственников молодого возраста. Одновременно важно учитывать, что забота о близких с пограничным психическим расстройством отличается от заботы о близких с тяжелой психической и соматической патологией, в отношении которых получены основные данные о семейном бремени и эмоциональном выгорании родственников. В опеке близких с тревожными невротическими и депрессивными расстройствами существенно меньшую роль играет деятельность, требующая физических усилий, и на первый план

выступают социально-эмоциональные «затраты». Содержание трудностей родственников, заботящихся о близких с аффективной и невротической патологией, требует глубокого качественного анализа [11], но уже сейчас можно предположить, что лица зрелого возраста в силу своего опыта, возможно, особенностей системы отношений и ценностно-смысловой сферы в большей степени готовы к их преодолению.

Следующая группа ключевых результатов исследования касается значения отношения к болезни и переживаний родственников в формировании прогноза течения болезни у обследованных пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что на этапе лечения наиболее важную роль в формировании благоприятной клинической динамики играет эмоциональный компонент отношения к близкому: лучший результат в ходе лечения отмечался у пациентов, родственники которых в большей степени испытывали к ним положительные чувства, были готовы их выражать, а также были более мотивированы и энергичны. По-видимому, такое отношение создавало более поддерживающую атмосферу в ходе лечения, вселяло в пациентов уверенность в возможность преодоления болезни, способствовало самопринятию и формированию позитивной жизненной перспективы. Эти результаты согласуются с данными о социальной поддержке как предикторе благоприятного течения психических расстройств [17, 18, 24] и подчеркивает значение ее эмоционального компонента.

В то же время в долгосрочной перспективе в качестве предикторов устойчивой ремиссии выступают такие психологические характеристики микросоциального окружения, как более высокая упорядоченность, иерархичность семейных отношений, а также большее внимание семьи к вопросам морали и нравственности. Таким образом, наличие ясных семейных правил, большая структурированность повседневной жизни семьи и прогнозируемость поведения ее членов позволяет поддерживать достигнутые в ходе лечения положительные результаты, возможно, за счет создания менее стрессогенной семейной обстановки, а также поддержания приверженности пациента медицинским рекомендациям [24].

Следует также отметить, что в целом показатели контроля («Шкала семейного окружения») в обследованной группе оказались низкими, что характеризует взаимоотношения и поведение членов семьи пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами как более хаотичные. Значение этой характеристики в развитии и поддержании эмоциональных нарушений нуждается в более глубоком изучении. Наконец, значение сфокусированности семьи на вопросах морали и нравственности позволяет предположить особую роль ценностных и надличностных аспектов как факторов, определяющих благоприятные условия для поддержания ремиссии пациентов. В этом отношении результаты согласуются с данными обширной литературы о положитель-

ном влиянии духовности и религиозности на психическое здоровье личности [8, 23].

Выводы

Отношение родственников пациентов с депрессивными и тревожными невротическими расстройствами (и их коморбидными состояниями) к болезни близкого является многогранным психологическим феноменом, связанным с комплексом факторов, которые отражают в большей степени опыт и объективные условия взаимодействия с пациентом (совместное или раздельное проживание, характер родственных отношений, возраст родственника), чем тяжесть расстройства.

Отношение к болезни близкого и восприятие семейной ситуации родственником больного зна-

чимы для формирования ремиссии пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами. При этом на этапе стационарного лечения условием, способствующим улучшению состояния пациента, является эмоциональная поддержка со стороны близкого, в то время как для формирования устойчивой ремиссии в отсроченной перспективе большее значение имеет наличие семейных правил, упорядоченность, иерархичность отношений, а также внимание к морально-нравственным аспектам.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости системного подхода в психотерапии пограничных психических расстройств, учитывающего как индивидуальные психологические особенности пациентов, так и характеристики их микросоциального окружения в их взаимосвязи.

Литература / References

1. Минухин С., Фишман Ч. *Техники семейной терапии*. М.: Независимая фирма «Класс». 1998. Minihin S., Fishman Ch. *Tekniki semejnoy terapii*. M.: Nezavisimaya firma «Klass». 1998. (In Russ.).
2. Незнанов Н.Г., Сорокин М.Ю., Скрипов В.С., Есина К.М. Эпидемиология психических расстройств как маркер психиатрических факторов пандемии COVID-19. *Российский психиатрический журнал*. 2023;1:4-13. Neznanov NG, Sorokin MYu, Skripov VS, Esina KM. *Epidemiology of mental disorders as a marker of psychiatric factors of the COVID-19 pandemic*. *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. 2023;1: 4-13. (In Russ.).
3. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Черная Ю.С. Многомерная система оценки негативных последствий болезни близкого у родственников больных с аддиктивными расстройствами методические рекомендации. *Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы: сборник методических рекомендаций*. Санкт-Петербург.: КОСТА. 2021;4. Shishkova A.M., Bocharov V.V., Chernaya Yu.S. *Mnogomernaya sistema ocenki negativnyh posledstvij bolezni blizkogo u rodstvennikov bol'nyh s addiktivnymi rasstrojstvami metodicheskie rekomendacii*. *Diagnostika i lechenie psichicheskikh i narkologicheskikh rasstrojstv: sovremennye podhody: sbornik metodicheskikh rekomendacij*. Sankt-Peterburg.: KOSTA. 2021;4. (In Russ.).
4. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Стрижицкая О.Ю., Вукс А.Я. Психометрические характеристики методики «Уровень эмоционального выгорания родственников». *Консультативная психология и психотерапия*. 2021;29(2):100–118. Shishkova AM, Bocharov VV, Strizhitskaya OYu, Vuks AJa. *Psychometric Properties of the "Level of Relatives' Emotional Burnout" Questionnaire*. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. 2021;29(2):100–118. <https://doi.org/10.17759/cpp.2021290205> (In Russ.).
5. Шматова Ю.Е. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России. *Проблемы развития территории*. 2019;101(3):76–96. Shmatova YuE. *Dynamics of statistical and sociological indicators of mental health of the Russian Population*. *Problemy razvitiya territorii*. 2019;101(3):76–96 <https://doi.org/10.15838/ptd.2019.3.101.5> (In Russ.).
6. Эйдемиллер Э.Г., Добряков И.В., Никольская И.М. *Семейный диагноз и семейная психотерапия: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей*. Санкт-Петербург: Речь, 2006. E'jdemiller E.G., Dobryakov I.V., Nikol'skaya I.M. *Semejny'j diajnoz i semejnaya psixoterapiya: uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo obrazovaniya vrachej*. Sankt-Peterburg: Rech', 2006. (In Russ.).
7. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. *Caregiver burden: a clinical review*. *JAMA*. 2014;311(10):1052-1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.304>.
8. Aggarwal S, Wright J, Morgan A, et al. *Religiosity and spirituality in the prevention and management of depression and anxiety in young people: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Psychiatry*. 2023;23:729. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05091-2>
9. Buckman JEJ, Saunders R, O'Driscoll C, et al. *Is social support pre-treatment associated with prognosis for adults with depression in primary care?* *Acta Psychiatr. Scand*. 2021;143(5):392-405. <https://doi.org/10.1111/acps.13285>.
10. Busner J, Targum SD. *The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice*. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
11. Buus N, Petersen A, McPherson S, Meadows G, Brand G, Ong B. *The relatives of people with depression: A systematic review and methodological critique of qualitative studies*. *Fam. Process*. 2023.

- <https://doi.org/10.1111/famp.12927>.
12. Chen P, Harris KM. Association of Positive Family Relationships With Mental Health Trajectories From Adolescence to Midlife. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):e193336. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3336>.
 13. Gérain P, Zech E. Informal Caregiver Burnout? Development of a Theoretical Framework to Understand the Impact of Caregiving. *Front. Psychol.* 2019;10:1748. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01748>.
 14. Girdhar A, Patil R. Caregivers' Burden in Patients With Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship With Anxiety and Depression in Caregivers: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(10):e47497. <https://doi.org/10.7759/cureus.47497>.
 15. Guerrero-Muñoz D, Salazar D, Constain V, Perez A, Pineda-Cañar CA, García-Perdomo HA. Association between Family Functionality and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Fam Med.* 2021;42(2):172-180. <https://doi.org/10.4082/kjfm.19.0166>.
 16. Kalra H, Kamath P, Trivedi JK, Janca A. Caregiver burden in anxiety disorders. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2008;21(1):70-73. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f2dfca>.
 17. Kamen C, Cosgrove V, McKellar J, Cronkite R, Moos R. Family support and depressive symptoms: a 23-year follow-up. *J Clin Psychol.* 2011;67(3):215-223. <https://doi.org/10.1002/jclp.20765>.
 18. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Bishop DS, Epstein NB. Role of the family in recovery and major depression. *Am. J. Psychiatry.* 1995;152(7):1002-1008. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.1002>.
 19. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ. Lovesick: How Couples' Relationships Influence Health. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2017;13:421-443. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045111>.
 20. Koumoutzis A, Cichy KE, Dellmann-Jenkins M, Blankemeyer M. Age Differences and Similarities in Associated Stressors and Outcomes Among Young, Midlife, and Older Adult Family Caregivers. *Int. J. Aging Hum. Dev.* 2021;92(4):431-449. <https://doi.org/10.1177/0091415020905265>.
 21. Kronmüller KT, Backenstrass M, Victor D, Postelnicu I, Schenkenbach C, Joest K, Fiedler P, Mundt C. Quality of marital relationship and depression: results of a 10-year prospective follow-up study. *J. Affect. Disord.* 2011;128(1-2):64-71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.026>.
 22. Leach LS, Butterworth P. Depression and anxiety in early adulthood: consequences for finding a partner, and relationship support and conflict. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2020;29:e141. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000530>.
 23. Lucchetti G, Koenig HG, Lucchetti ALG. Spirituality, religiousness, and mental health: A review of the current scientific evidence. *World J. Clin. Cases.* 2021;9(26):7620-7631. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i26.7620>.
 24. van Servellen G, Heise BA, Ellis R. Factors associated with antidepressant medication adherence and adherence-enhancement programmes: a systematic literature review. *Ment. Health Fam. Med.* 2011;8(4):255-271.
 25. Whisman MA, Robustelli BL, Labrecque LT. Specificity of the Association between Marital Discord and Longitudinal Changes in Symptoms of Depression and Generalized Anxiety Disorder in the Irish Longitudinal Study on Ageing. *Fam. Process.* 2018;57(3):649-661. <https://doi.org/10.1111/famp.12351>.
 26. Wong JJ, Frost ND, Timko C, Heinz AJ, Cronkite R. Depression and family arguments: disentangling reciprocal effects for women and men. *Fam. Pract.* 2020;37(1):49-55. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz048>.

Сведения об авторах

Бочаров Виктор Викторович — к.п.с.н., доцент, руководитель лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; доцент кафедры психологии кризисных и экстремальных ситуаций ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. E-mail: bochvik@gmail.ru

Шишкова Александра Михайловна — к.п.с.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева». E-mail: shishaspb@mail.ru

Дубинина Елена Александровна — к.п.с.н., доцент, научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», 191186, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 48. E-mail: trifonovahelen@yandex.ru

Караева Татьяна Артуровна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Национального исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева Минздрава России, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный

университет», профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом . E-mail: tania_kar@mail.ru

Старунская Диана Андреевна — младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: dianastarunskaya@gmail.com

Черная Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева». E-mail: psiheja13@mail.ru

Сарайкин Дмитрий Михайлович — младший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева». E-mail: saraikindm@yandex.ru

Винникова Анастасия Юрьевна — лаборант-исследователь лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: vinnikovaanastasia@gmail.com

Поступила 23.08.2024

Received 23.08.2024

Принята в печать 25.10.2024

Accepted 25.10.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III

Караваева Т.А.^{1,4}, Крупицкий Е.М.^{1,5}, Баринов А.Н.⁶, Колик Л.Г.⁷, Ищенко К.А.⁸, Хачева К.К.⁸

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

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁶Медицинская академия Акционерного общества «Группа компаний «Медси», Москва, Россия

⁷ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

⁸АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг¹ (АО «Валента Фарм», Россия), в дозе 6 мг/сут в сравнении с плацебо (ПЛ) в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации.

Материал и методы. Всего в клиническое исследование (КИ) включено 220 пациентов с тревожными состояниями при неврастении (F48.0) или расстройстве адаптации (расстройстве приспособительных реакций (F43.2)) и баллом по Шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety rating scale, HARS) от 18 до 24 включительно, выраженностью астении по шкале самооценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) более 50 баллов, а также не менее 4 баллами по субшкале тяжести шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression—Severity, CGI-S), которые были случайным образом распределены на две группы и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=110) получали препарат Ранквилон®, таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза) в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=110) получали ПЛ в таком же режиме дозирования. Первичным критерием эффективности в КИ была оценка частоты ответа пациентов на терапию (доля респондеров) в виде снижения среднего суммарного балла уровня тревоги по шкале Гамильтона (HARS) на $\geq 50\%$ на визите 3 (день 29 ± 1) по сравнению с исходным значением визит 0 (дни от -7 до -1). Вторичные критерии эффективности включали оценку различных параметров в динамике на визите 2 (день 15 ± 1), и 3 (день 29 ± 1) по сравнению с исходным (визит 0), в частности: по шкале HARS — доля пациентов со снижением уровня тревоги на $\geq 50\%$ и доля с ≤ 17 баллами, средний суммарный балл тревоги; по субшкале CGI-I — доля пациентов со значительным и выраженным улучшением, средний суммарный балл улучшения состояния; по субшкале CGI-S — доля пациентов с оценкой 1 или 2 балла, средний суммарный балл изменение тяжести состояния; по шкале MFI-20 — изменение значения общего среднего суммарного балла, доля пациентов со снижением среднего суммарного балла на 25%, на 50% и до ≤ 30 баллов, изменения значений средних суммарных баллов по всем отдельным субшкалам шкалы; по шкале Спилбергер-Ханина — изменение значений среднего суммарного балла личностной тревожности и ситуативной тревожности. Для оценки безопасности проводился анализ мониторинга нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), клинически значимых отклонений жизненно важных показателей, лабораторных показателей, параметров ЭКГ.

¹ Торговое наименование препарата – Ранквилон®. Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-№(004206)-(ПГ-РУ) от 29.12.2023.

Автор, ответственный за переписку: Ищенко Константин Альбертович — e-mail: Konstantin.Ischenko@valentapharm.com

Corresponding author: Konstantin A. Ishchenko — e-mail: Konstantin.Ischenko@valentapharm.com



Результаты. Доля ответивших на терапию пациентов-респондеров со снижением суммарного балла на 50% и более по шкале HARS на визите 3 (день 29±1) по сравнению с исходным значением (визит 0) была статистически значимо выше ($p<0,0001$) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, соответственно, составила 70,0% ($n=77$) и 24,5% ($n=27$) (разница — 45,5% ($n=50$)). Оценка всех вторичных критериев эффективности также показала статистически значимое преимущество терапии в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p<0,05$). Всего было зарегистрировано 64 НЯ у 44 (20,0%) пациентов: 43 НЯ у 28 пациентов (25,5%) в 1-й группе и 21 НЯ у 16 (14,6%) пациентов во 2-й группе. Не выявлено значимой разницы между группами терапии по числу пациентов с НЯ ($p=0,063$). В обеих группах зарегистрированы легкие НЯ, не было пациентов с серьезными НЯ (СНЯ), с тяжелыми НЯ, с СНЯ с летальным исходом, с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии. Не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных показателей, лабораторных показателей и параметров ЭКГ.

Заключение. Подтверждено превосходство терапии препаратом Ранквилон®, таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут над ПЛ в снижении тревоги у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, аналогичный установленному на ПЛ.

Ключевые слова: тревожные состояния, неврастения, расстройства адаптации, расстройство приспособительных реакций, холецистокининовая система, Ранквилон®.

Информация об авторах

Караваева Татьяна Артуровна — e-mail: tania_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Крупицкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Баринов Алексей Николаевич — e-mail: mmom-mc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Коллик Лариса Геннадьевна — e-mail: kolik_lg@academpharm.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

Ищенко Константин Альбертович* — e-mail: Konstantin.Ischenko@valentapharm.com; <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>

Хачева Кристина Константиновна — e-mail: Kristina.Khacheva@valentapharm.com; <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

Как цитировать: Караваева Т.А., Крупицкий Е.М., Баринов А.Н., Коллик Л.Г., Ищенко К.А., Хачева К.К. Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-2:78-99. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1047>.

Конфликт интересов: Крупицкий Е.М. — заместитель главного редактора, Караваева Т.А. — член редакционной коллегии. Статья спонсируется компанией «Валента Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Efficacy and safety of Ranquilon® in the therapy of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorder: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase 3 clinical trial

Tatiana A. Karavayeva^{1,4}, Evgeny M. Krupitsky^{1,5}, Alexey N. Barinov⁶, Larisa G. Kolik⁷, Konstantin A. Ishchenko⁸, Kristina K. Khacheva⁸

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

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, Saint Petersburg, Russia

⁵I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁶Medical Academy of "MEDSI-group", Moscow, Russia

⁷Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

⁸JSC "Valenta Pharm", Moscow, Russia

Research article

Summary. Objective: to evaluate the efficacy and safety of Ranquilon® (INN amide N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan) tablets 1 mg² at a dose of 6 mg per day (JSC "Valenta Pharm", Russia) compared with placebo in the treatment of patients with anxiety in neurasthenia and adjustment disorder. **Material**

² Trade name of Ranquilon®. Ranquilon® (amide N-(6-phenylhexanoyl)-glycyl-L-tryptophan) tablets 1 mg. Marketing authorization number: ЛПН-№(004206)-(PI-RU), registration date 29.12.2023

and methods. The clinical trial (CT) included a total of 220 patients with anxiety due to neurasthenia or adjustment disorder (adaptive reaction disorder) and a score on the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) from 18 to 24 inclusive, the severity of asthenia on the self-assessment scale of asthenia (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) is more than 50 points, as well as at least 4 points on the severity subscale of the clinical global impression scale (Clinical Global Impression—Severity, CGI-S), who were randomly assigned to two groups and received double-blind treatment. Patients of group 1 (n=110) received Ranquilon[®], 1 mg tablets, at a dose of 6 mg/day (2 tablets 3 times) for 28 days. Patients of group 2 (n=110) received PL in the same dosage regimen. The primary outcome measure for the clinical trial was the assessment of patient response rate (proportion of responders) as a $\geq 50\%$ reduction in the mean total Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) score at Visit 3 (Day 29 \pm 1) compared to baseline at Visit 0 (days from -7 to -1). Secondary efficacy criteria included assessment of various parameters over time at visits 2 and 3 compared to the baseline (visit 0), in particular: on the HARS scale—the proportion of patients with a decrease in anxiety level (in the mean total score) by $\geq 50\%$ and the proportion with ≤ 17 points, average anxiety score; for the CGI-I subscale—the proportion of patients with significant and pronounced improvement, on the CGI-S subscale—the proportion of patients with a score of 1 or 2 points, the mean total score of the change in the severity of the condition; on the MFI-20 scale—change in mean total score, the proportion of patients with a decrease in mean total score by 25%, by 50% and to ≤ 30 points, the mean total score for all subscale items; on the Spielberger-Hanin scale—change in the mean total score of personal anxiety and situational anxiety. To assess safety monitoring of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), clinically significant deviations in vital signs, laboratory parameters, ECG parameters, etc. was analyzed. **Results.** The proportion of responders with a $\geq 50\%$ reduction in HARS mean total score at Visit 3 (Day 29 \pm 1) compared to baseline (Visit 0) was statistically significantly higher ($p < 0.0001$) in in group 1 (Ranquilon[®]) compared with group 2 (PL), respectively, was 70.0% (n=77) and 24.5% (n=27) (difference—45.5% (n =50)). Evaluation of all secondary efficacy criteria also showed a statistically significant benefit of therapy in Group 1 compared to Group 2 ($p < 0.05$).

A total of 64 AEs were recorded in 44 (20.0%) patients: 43 AEs in 28 patients (25.5%) in Group 1 and 21 AEs in 16 (14.6%) patients in Group 2. There was no significant difference between treatment groups in the number of patients with AEs ($p = 0.063$). In both groups, mild AEs were recorded; there were no patients with serious AEs (SAEs), SAEs with fatal outcome, or AEs that led to discontinuation of study therapy. No clinically significant abnormalities observed in vital signs, laboratory parameters, or ECG parameters. **Conclusion.** The superiority of Ranquilon[®] tablets 1 mg at a dose of 6 mg per day therapy over placebo in reducing anxiety in patients with conditions due to neurasthenia and adaptation disorder was confirmed. The drug demonstrated a favorable safety profile similar to that established for PL.

Key words: anxiety states, neurasthenia, adjustment disorder, disorder of adaptive reactions, cholecystokinin system, Ranquilon[®].

Information about the authors

Tatiana A. Karavayeva — e-mail: tania_kar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Evgeny M. Krupitsky — e-mail: krueator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Alexey N. Barinov — e-mail: mmom-mc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Larisa G. Kolik — e-mail: kolik_lg@academpharm.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>

Konstantin A. Ishchenko* — e-mail: Konstantin.Ishchenko@valentapharm.com; <https://orcid.org/0009-0007-0532-5727>

Kristina K. Khacheva — e-mail: Kristina.Khacheva@valentapharm.com; <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

To cite this article: Karavayeva TA, Krupitsky EM, Barinov AN, Kolik LG, Ishchenko KA, Khacheva KK. Efficacy and safety of Ranquilon[®] in the therapy of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorder: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, phase 3 clinical trial. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:78-99. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1047>. (In Russ.)

Conflict of interest: Evgeny M. Krupitsky — deputy chief editor, Tatiana A. Karavaeva — member of the editorial board. This article has been supported by Valenta Pharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Трехожные расстройтва часто коморбидны у пациентов с различной соматической, в том числе, неврологической патологией. Исследования показывают, что на протяжении жизни с ними сталкивается от 25% до 50% населения [6]. Тревогу рассматривают как независимый фактор

риска развития неинфекционных хронических заболеваний, в том числе, неврастении и расстройства адаптации (РА) [23].

Под неврастением понимают проявления астении, причиной и движущим фактором развития которой является негативное психогенное воз-

действие (травмирующее переживание) [22]. Выделяют первичную (реактивную) неврастению, которая возникает на фоне стресса, эмоциональных перегрузок, переживаний, и вторичную (симптоматическую) неврастению на фоне заболеваний различных органов и систем [7]. Для неврастении характерно разнообразие клинических симптомов: эмоциональная лабильность, нервозность, тревожность, повышенная сенсорная чувствительность к яркому свету и звукам, шуму, может наблюдаться их сочетание с различными вегетативными (соматоформными) симптомами, а также с головокружением, нарушениями памяти, трудностью концентрации внимания, в сочетании с астеническими жалобами (общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, адинамия, сонливость и др.). Отличительной особенностью симптомов неврастении является то, что, как правило, они не проходят после отдыха, что отличает ее от физиологической усталости [7, 22].

В отечественной науке неврастения — одна из классических форм невротических расстройств, рассматривается как психогенное заболевание, проявляющееся неспособностью личности справиться с повседневной нагрузкой вследствие выраженного чувства усталости, сопровождающегося расстройствами сна и функциональными соматовегетативными нарушениями. Психогенной основой заболевания является выраженное внутреннее противоречие между предъявляемым к себе жестким набором требований со стороны индивида и неспособностью им соответствовать вследствие преморбидных конституционных особенностей либо из-за их нереалистичности. Выделяют гипостенический и гиперстенический варианты неврастении. В развитии первого основную роль играют биологические особенности личности в виде астенической конституции, снижающей толерантность индивида даже к обычным среднестатистическим нагрузкам. При гиперстеническом варианте в основном лежат стенические, категоричные, амбициозные индивидуальные черты, где высокие достижения и перфекционизм в сфере деятельности составляют особо значимые компоненты системы отношений, что приводит к перенапряжению, игнорированию биологических границ переносимости нагрузок. Основным в патогенезе неврастении становится отрицание сигнальной функции утомления, как «команды» о необходимости прекратить деятельность. В ответ индивид прикладывает дополнительные волевые усилия и это приводит к аффективному и интеллектуальному истощению [3].

Неврастения (в МКБ-10 код F48.0) относится к группе «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» (F40-F48), которые объединены в одну большую группу в силу их исторической связи с концепцией невроза и связи основной части этих нарушений с психологическими причинами. Выделяются два основных типа расстройства, симптомы которых в значительной степени перекрывают друг друга.

При первом типе основным симптомом является жалоба на повышенную утомляемость (явления астении) после умственной работы, которая снижает профессиональную продуктивность и эффективность в повседневных делах.

Умственная утомляемость обычно описывается пациентами как неприятное вмешательство отвлекающих ассоциаций или воспоминаний с возникновением рассеянности и невозможностью сосредоточиться, с ослаблением памяти и в целом непродуктивной умственной деятельностью. При другом типе основными являются ощущения физической слабости и истощаемости (изнеможение) даже после минимальных нагрузок или усилий (явления астении), сопровождающиеся явлениями невозможности расслабиться, а также вегетативными или соматическими (соматоформными) симптомами (например, мышечными болями). Для неврастении характерны раздражительность, озобоченность по поводу умственного и физического неблагополучия, также тревога с беспокойством и расстройством настроения (депрессия) с подавленностью и снижением способности к чувствам радости и наслаждения (ангедония) (небольшой степени выраженности и, не позволяющей поставить диагноз депрессия или/и тревога). Кроме этого, присутствуют нарушения сна в виде бессонницы (с преимущественными нарушениями начальной и промежуточных фаз сна), и также может быть выраженная гиперсомния.

Оба типа характеризуются рядом других неприятных проявлений из группы соматоформных (вегетативных) расстройств, таких как головокружение, головные боли напряжения, чувство неустойчивости, диспепсия и др. Если у пациента предполагается наличие неврастении, прежде всего необходимо исключить депрессивное или тревожное расстройство. Для постановки этих диагнозов должно быть однозначное соответствие существующим критериям депрессивного или тревожного расстройства. Неврастению или неврастенический синдром также разграничивают от нозологий из группы «Соматоформные расстройства» (F45), при этом неврологи Российской Федерации и стран СНГ, как и другие врачи психиатрических специальностей, диагностируют этой группе больных «Другие нарушения нервной системы» (G90-G99) и преимущественно «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы» (G90), например, устанавливая диагнозы «вегето-сосудистая дистония» или «нейро-циркуляторная дистония» и кодируя их как «Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы» (G90.8) и «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9). Пациенты, которые по разным причинам не стремятся к получению медицинской помощи у психиатра или психотерапевта, проходят лечение в медицинских учреждениях именно с этими диагнозами — доля таких пациентов в структуре неврологического приема составляет около 10% (порядка 30 000 пациентов в год в ГК МЕДСИ по данным базы «Medialog» за 2023 — 2024 гг.), они

занимают второе место в структуре обращаемости к неврологу (после скелетно-мышечной боли). В структуре диагнозов психотерапевтов ГК МЕД-СИ в 2023 году код F48.0 занимал лишь 8-е место, устанавливаясь 2,7% пациентов; в текущем 2024 г. этот диагноз вышел на 5-е место, и устанавливается 3,5% пациентов.

Характерными чертами неврастенического синдрома является акцент пациента на утомляемости и слабости, а также наличие тревожности с беспokoйством и раздражительностью по поводу снижения умственной и физической работоспособности. При соматоформных или вегетативных расстройствах в клинической картине доминируют жалобы на соматические (вегетативные) проявления (даже, если у больного имеются какие-либо соматические заболевания, они не объясняют высокую степень выраженности симптомов, жалоб или страданий пациента) и также неадекватная озабоченность по поводу возможного физического заболевания (у пациента могут быть настойчивые требования проведения медицинских обследований, несмотря на повторные отрицательные их результаты и заверения врачей, что симптомы не имеют соматической природы) [21, 48].

Для постановки диагноза «неврастения» требуется соответствие следующим диагностическим критериям [21, 48]:

а) постоянные жалобы на повышенную утомляемость после умственной работы или жалобы на слабость в теле и истощение после минимальных усилий;

б) по крайней мере два из следующих симптомов: ощущение мышечных болей, головокружение, головные боли напряжения, невозможность расслабиться, раздражительность, нарушение сна, диспепсия;

в) любые имеющиеся вегетативные или депрессивные симптомы не настолько продолжительные (стойкие) и серьезные, чтобы соответствовать критериям любого из более специфических расстройств в данной классификации.

Группа расстройств «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» (F43) отличается от других групп тем, что в нее включены расстройства, идентифицируемые не только на основе симптоматики и характера течения, а также на основе очевидности влияния исключительно неблагоприятного события (событий) в жизни, ведущего к продолжительным неприятным обстоятельствам, вызвавшего острую стрессовую реакцию, или значительные перемены в жизни, и обусловившего нарушение адаптации. Одним из этих заболеваний является Расстройство приспособительных реакций (Расстройство адаптации (РА) F43.2 [21, 48]. В описании и комментариях в МКБ-10 к РА особо выделено, что это состояния субъективного дистресса и эмоционального расстройства, обычно препятствующие социальному функционированию и продуктивности, и возникающие в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому жизненному

событию (включая наличие или возможность серьезной физической болезни).

Стрессовый фактор может поражать интегральность социальной сети больного (потеря близких, переживание разлуки), более широкую систему социальной поддержки и социальных ценностей (миграция, положение беженца). Стрессор (стресс-фактор) может затрагивать индивидуума или также его микросоциальное окружение. Более важную, чем при другой патологии, роль в риске возникновения и формирования адапционных расстройств играет индивидуальная предрасположенность или уязвимость, но тем не менее считается, что состояние не возникло бы без стрессового фактора. Проявления различны и включают депрессивное настроение, тревогу, беспокойство (или их смешение), чувство неспособности справиться, планировать или продолжать оставаться в настоящей ситуации, а также некоторую степень снижения продуктивности в ежедневных делах. Пациент может чувствовать склонность к драматическому поведению и вспышкам агрессивности, однако они встречаются редко. Тем не менее, дополнительно, особенно у подростков, могут отмечаться расстройства поведения (например, агрессивное или диссоциальное поведение).

Ни один из симптомов не является столь существенным или преобладающим, чтобы свидетельствовать о более специфическом диагнозе. Начало расстройства фиксируется в течение месяца после стрессового события или негативного изменения жизни, а продолжительность симптоматики обычно не превышает 6 месяцев (за исключением пролонгированной депрессивной реакции, обусловленной расстройством адаптации, F43.21). При сохранении симптоматики диагноз рекомендуется изменить в соответствии с имеющейся клинической картиной. Диагноз зависит от внимательной оценки соотношения между: а) формой, содержанием и тяжестью симптомов; б) анамнестическими данными и личностью; в) стрессовым событием, ситуацией и жизненным кризисом. Наличие третьего фактора должно быть четко установлено и должны быть веские, доказательства, что расстройство не появилось бы без него. Если стрессор относительно мал и, если временная связь (менее 3 мес) не может быть установлена, расстройство следует классифицировать в соответствии с имеющимися признаками другими кодами (например, F41 — другие тревожные расстройства, F40 — фобические тревожные расстройства, F45 — соматоформные расстройства или G90 — расстройства вегетативной [автономной] нервной системы, F32 — депрессивный эпизод и др.).

В РА выделяют несколько нозологических форм. Кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.20) — транзиторное мягкое депрессивное состояние, не превышающее 1 месяца по длительности. Пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.21) — легкое депрессивное состояние в от-

вет на длительную подверженность стрессовой ситуации, но продолжающееся не более 2 лет. Смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F43.22) — отчетливо выраженные тревожные и депрессивные симптомы, но их уровень не больше, чем в смешанном тревожном и депрессивном расстройстве (F41.2) или в другом смешанном тревожном расстройстве (F41.3). Расстройство адаптации с преобладанием нарушения других эмоций (F43.23) — обычно включает симптомы нескольких типов эмоций, таких как тревога, депрессия, беспокойство, напряженность и гнев, симптомы тревоги и депрессии могут отвечать критериям смешанного тревожного и депрессивного расстройства (F41.2) или другого смешанного тревожного расстройства (F41.3), но они не являются столь преобладающими, чтобы могли быть диагностированы другие более специфические депрессивные или тревожные расстройства (эта категория должна использоваться и у детей, когда имеется регрессивное поведение, такое как энурез или сосание пальца). Расстройство адаптации с преобладанием нарушения поведения (F43.24) — основным является нарушение поведения, например, подростковая реакция горя, проявляющаяся агрессивным или диссоциальным поведением. Смешанное расстройство эмоций и поведения, обусловленное расстройством адаптации (F43.25) — явными характеристиками являются как эмоциональные симптомы, так и расстройства поведения. Другие специфические преобладающие симптомы, обусловленные расстройством адаптации (F43.28) [21, 48].

Некоторые существующие пробелы в понимании и диагностике РА были существенно решены благодаря, представленным в пятом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) и в одиннадцатом издании Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-11) четким диагностическим критериям РА. Основные диагностические критерии РА в DSM-5 включают 5 пунктов:

А. Появление эмоциональных или поведенческих симптомов должно произойти в ответ на идентифицируемый стрессор и в течение 3 месяцев после стрессора;

В. Эти симптомы являются клинически значимыми, они характеризуются: дистрессом, непропорциональной тяжести или интенсивности стрессора (с учетом контекстуальных и культурных факторов) или значительным нарушением в социальной, профессиональной или других сферах функционирования;

С. Расстройство не соответствует диагностическим критериям другого психического расстройства и не является обострением ранее существовавшего расстройства;

Д. Симптомы не отражают реальную потерю (урон);

Е. Симптомы не длятся более 6 месяцев после устранения стрессора или его последствий [26].

Диагностические критерии РА, представленные в МКБ-11: 1. Наличие идентифицируемого психосоциального стрессора(ов). Симптомы появляются в течение 1 месяца после воздействия стрессора; 2. Озабоченность (руминации), связанная со стрессором или его последствиями в форме хотя бы одного из следующих явлений: а) чрезмерное беспокойство по поводу стрессора, б) повторяющиеся тревожные мысли о стрессоре, в) постоянные размышления о последствиях стрессора; 3. Неспособность адаптироваться к стрессору, вызывающему значительные нарушения в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других важных сферах функционирования; 4. Симптомы не обладают достаточной специфичностью или тяжестью, чтобы обосновать диагноз другого психического или поведенческого расстройства; 5. Симптомы обычно проходят в течение 6 месяцев, если только стрессор не сохраняется в течение более длительного периода [49].

В центре внимания подхода к РА в DSM-5 остается дистресс или нарушения, связанные со стрессором, который считается чрезмерным (по сравнению с принятыми нормами). С другой стороны, в МКБ-11 внесены изменения, которые ознаменовали значительный сдвиг парадигмы, в соответствии с DSM, в МКБ-11 РА признано состоянием, связанным со стрессом, и отнесено в главу «Расстройства, специфически связанные со стрессом» («Disorders Specifically Associated with Stress»). Расхождение с DSM концептуализируется рассмотрением РА как неспособность адаптироваться к стрессору, о чем свидетельствует озабоченность им и его последствиями. В версиях DSM-5 и МКБ-11 диагноз РА имеет много общего, согласно обоим наборам критериев, диагноз должен быть поставлен вслед за идентифицируемым жизненным стрессором и может быть диагностирован только при отсутствии другого клинического диагноза. Обе классификации признают РА как преходящее состояние: в DSM-5 указано, что симптомы не должны сохраняться дольше 6 месяцев после устранения стрессора (и его последствий), а в МКБ-11 признается, что симптомы имеют тенденцию к исчезновению в течение 6 месяцев (если только стрессор не сохраняется в течение более длительного времени). Дополнительно подчеркивается, что эмоциональный стресс и функциональные нарушения являются ключевыми компонентами расстройства [26, 38, 49].

Многочисленные исследования, изучающие диагностическую структуру РА, выявили элементы, связанные с озабоченностью стрессорами и неспособностью адаптироваться (дезадаптация) [34, 36, 50], которые тесно связаны с основной концепцией расстройства адаптации. Продолжительное (12 мес), многоцентровое когортное исследование, целью которого было определить распространенность РА в первые 12 месяцев после тяжелой травмы, в котором 1049 пациентов прошли исходную оценку, 944 наблюдение в течение 3 мес и 826 — 12-месячное наблюдение, по-

казало, возможность рассматривать навязчивые воспоминания в качестве предиктора развития РА [39]. Это подтверждает идею МКБ-11 о том, что РА характеризуется фиксацией на ситуации и озабоченностью стрессором. Проявления РА, как правило, очень вариабельны и включают ощущение неспособности справиться с ситуацией, эффективно действовать в повседневной жизни, разрешить проблемы в межличностных отношениях и с этим связаны беспокойство, тревога, нервозность, раздражительность, страх, нарушения сна в сочетании с эмоциональными реакциями, тревожно-депрессивными проявлениями, поведенческими, психовегетативными и астеническими нарушениями, изменениями аппетита. Считается, что «неспособность адаптироваться» представляет собой реакцию на стресс (например, нарушения сна или проблемы с концентрацией), которая приводит к значительным нарушениям в социальной, межличностной, профессиональной, образовательной или других сферах функционирования [36]. В дополнение к двум основным симптомам РА по МКБ-11 (неспособность адаптироваться и озабоченность) установлены и добавлены четыре дополнительных — избегание, депрессия, импульсивность и тревога, которые могут служить основой для рассмотрения в рамках диагностических критериев [34, 50].

С клинической точки зрения целесообразно выделить три основных типа РА по преобладающим эмоциональным нарушениям. 1. РА с преимущественно депрессивными симптомами — основные психопатологические проявления представлены чувством бессилия, снижением повседневной активности, отказом от привычных форм досуга (спорт, хобби), переключением на окружающих бытовых обязанностей, откладыванием нужных дел, вялостью, разбитостью, сомнениями в способности совладать с происходящими событиями, преходящими мыслями о собственной несостоятельности, не достигающими степени самоуничтожения. 2. РА с преимущественно тревожными симптомами, в этом случае превалируют чувство внутреннего напряжения, опасения не справиться с изменившимися жизненными обстоятельствами, страх за здоровье, мнительность, сомнения в правильности своих действий, нарушения по типу трудностей засыпания, пациентам свойственно многократно прокручивать в голове тревожные мысли, неотвязно отслеживать информацию, имеющую отношение к состоянию или событиям (чтение ресурсов о своем заболевании, просмотр новостей). 3. РА с преобладанием вспыльчивости и раздражительности, превалирует раздражительность, обидчивость, частые приступы плаксивости, трудности концентрации внимания, неспособность долго время выполнять кропотливую работу гневливость, сменяющаяся раскаянием и извинениями перед родственниками и близкими [11].

По данным литературы РА встречаются в популяции с частотой от 1% до 21% [1, 19]. Показатель распространенности РА намного выше в

конкретных выборках высокого риска, например, таких как у недавно ставших безработными — 27% [41] и у лиц, потерявших близких — 18% [35].

Развитие тревожных расстройств обусловлено состоянием и взаимодействием нейротрансмиттеров, среди которых традиционно выделяется γ -аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, норадреналин, дофамин [15]. Учитывая патогенетические механизмы в терапии тревоги, неврастении и расстройстве адаптации применяют психотерапию (рациональную, когнитивно-поведенческую и др.) и медикаментозное лечение. Среди средств медикаментозной терапии используют препараты с доказанными на должном методологическом уровне эффективностью и безопасностью, средствами выбора являются антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), в том числе в сочетании с короткими курсами транквилизаторов [28, 40].

По данным КИ, а также опыта клинического применения терапии производными бензодиазепина, антидепрессантами и нейролептиками (взаимодействуют с нейротрансмиттерами и рецепторами ГАМК, серотонинергическими, норадренергическими, дофаминергическими и др.) установлены их определенные недостатки в виде возникновения нежелательных явлений и негативного влияния на течение сопутствующих соматических заболеваний. На протяжении нескольких десятилетий эти факторы обуславливают научный интерес к поиску альтернативных фармакологических мишеней, предоставляющих широкие возможности для применения благодаря оптимальному соотношению пользы и риска назначения в общетерапевтической практике.

Чувство тревоги с нейробиологических позиций может быть представлено в виде сочетания чувства страха (опасения, паники, избегания) и беспокойства (тревожных мыслей, ожидания, страдания) [45]. Согласно современным представлениям, в формировании тревожных состояний участвуют два нейробиологических пути: амигдаларный, обуславливающий первичную реакцию на стрессовый стимул и связанный с формированием чувства страха, и кортико-таламостриарно-кортикальный, связанный с развитием чувства беспокойства [37, 45]. В норме оба этих пути обеспечивают защитную реакцию организма на действие стрессового фактора, однако при избыточной стрессовой стимуляции происходит срыв данных адаптационных механизмов, в первую очередь амигдаларного пути. Нарушение функционирования амигдаларного пути сопровождается повышением активности миндалины (процесс *amygdala hijack* — «захват миндалевидного тела» или «сенситизация миндалины»), усилением активности связи между гиппокампом и миндалиной, а также ослаблением тормозящего влияния корковых структур, что приводит к консолидации и в дальнейшем и «хронизации» страха, и возможности возникновения тревоги только

на основании стрессовых воспоминаний, т.е. в отсутствии действия реального стрессового стимула [27, 37, 45].

Во многом процесс консолидации страха следует физиологической концепции формирования условного рефлекса, описанного И.П. Павловым, что было продемонстрировано в эксперименте «маленький Альберт» [30, 46]. В настоящее время применение медикаментозной противотревожной терапии, в первую очередь, направлено на компенсацию нарушений в кортико-таламо-стриарно-кортикальном пути и купирование чувства беспокойства, в то время как терапия консолидированного страха и «сенситизации миндаины», в основном, представлена психотерапией. Важная роль в патогенезе механизмов амигдаллярной тревоги, консолидации и катастрофизации страха отводится холецистокининовой системе регуляции.

Холецистокинин (ХЦК), первоначально выделенный из слизи оболочки двенадцатиперстной кишки в виде последовательности из 33-х аминокислот (ХЦК-33), относится к регуляторным пептидам, физиологическая роль которого связана со стимуляцией сокращения желчного пузыря и секрецией панкреатических ферментов, а также влиянием на чувство насыщения [42]. Помимо основных функций в желудочно-кишечном тракте, в конце 70-х годов было установлено, что ХЦК — это основной нейропептид в центральной и периферической нервной системе взрослых млекопитающих [43], имеющий переменную длину в зависимости от посттрансляционной модификации из предшественника препроХЦК. В нейронах головного мозга пептиды ХЦК образуются в процессе трансформации ХЦК в биологически активные формы, среди которых преобладающими являются О-сульфатированная последовательность ХЦК-8S (или ССК-8s) и более короткая нессульфатированная форма ХЦК-5 [25].

Для всех биологически активных фрагментов ХЦК характерна общая черта — С-концевой тетрапептид Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (ХЦК-4) [43]. Биологическое действие ХЦК реализуется при связывании с двумя типами рецепторов (тип А и тип В), дифференцированных на основе сродства к фрагментам ХЦК, пептиду гастрину и анатомической локализации. Однако, первоначальная номенклатура рецепторов ХЦК_А и ХЦК_В/гастрин была заменена на ХЦК₁ и ХЦК₂ [47], так как последующие исследования выявили, что «периферические» ХЦК₁-рецепторы присутствуют в отдельных тканях головного и спинного мозга, а «центральные» ХЦК₂-рецепторы встречаются на периферии. В настоящее время ХЦК-4 используется как анксиогенный пептид в качестве инструмента при изучении панического расстройства у человека [32] и тревоги у млекопитающих [31], а антагонисты «центральных» ХЦК-рецепторов рассматриваются как возможные средства для лечения тревожных расстройств различного генеза. Холецистокинин обладает множеством физиологических функций, часть из которых связана с центральной нервной системой, где данный нейропептид оказывает влия-

ние на процессы в механизмах развития тревожности, болевой чувствительности (ноцицепции), обучения и памяти, а также регуляции пищевого поведения [13, 29].

Демонстрацией важности активности холецистокининовой системы в функционировании ЦНС служит исследование Н. Feng и соавт., целью которого являлось определение ее участия в процессах консолидации страха [33]. В двух группах мышей — дикого типа и трансгенных животных с нокаутом гена синтеза холецистокинина — проводили экспериментальное формирование условного рефлекса страха в тестовой установке с подведением электрического тока и наблюдали отсутствие формирования условного рефлекса и пугливого поведения у животных с нарушением синтеза холецистокинина. При введении аналога холецистокинина у трансгенных мышей удавалось сформировать условный рефлекс страха. Таким образом, было продемонстрировано, что холецистокинин и его аналоги принимают непосредственное участие в консолидации страха, а применение антагонистов холецистокининовых рецепторов может подавлять формирование «хронизации» страха [33]. Кроме того, была продемонстрирована существенная роль холецистокинина в патогенезе синдрома зависимости от алкоголя, а также перспективы влияния на холецистокининовую систему как для терапии синдрома отмены алкоголя, так и для стабилизации ремиссии при зависимости от алкоголя [20].

На основе топохимического принципа, суть которого заключается в том, что в исходном пептиде можно осуществить ряд перестановок или замен, сохраняя относительное пространственное расположение основных функциональных групп, необходимых для связывания с рецептором, с воспроизведением или обращением биологического ответа исходного пептида [44], была сформулирована идея создания нового антагониста «центральных» ХЦК-рецепторов. Тот факт, что ХЦК-4 обладает избирательным анксиогенным действием, позволило использовать его для конструирования соединения с противоположными анксиолитическими свойствами, осуществив виртуальный переход от природного ХЦК-4 (*L*-Trp-*L*-Met-*L*-Asp-*L*-Phe-NH₂) к его ретро-аналогу *L*-Phe-*L*-Asp-*L*-Met-*L*-Trp-NH₂, структура которого легла в основу дальнейших модификаций, в результате которых получен ретропептидный аналог ХЦК-4 амид N(6фенилгексаноил)глицилтриптофана (соединение ГБ-115 или Ранквилон) [5]. Согласно экспериментальным исследованиям на разных видах животных, включая нечеловекообразных приматов, Ранквилон при парентеральном и пероральном введении обладает анксиолитическим действием [5, 14, 18], лишённым побочных эффектов (в т. ч. повышения тревожности, агрессивности, толерантности и синдрома отмены), характерных для препаратов бензодиазепинового ряда [12]. Данные, полученные в опытах *in vivo* о сохранении анксиолитической активности дипептидного аналога ХЦК-4 при пероральном

введении, согласуются с результатами фармакокинетических исследований и свидетельствуют об устойчивости Ранквилона к действию протеолитических ферментов и хорошей биодоступности по сравнению с природными нейропептидами [2]. Активация ХЦК-рецепторов препятствовала реализации противотревожной активности Ранквилона у «стресс-неустойчивых» мышей BALB/c, при этом у «стресс-устойчивых» мышей C57Bl/6 и беспородных крыс Ранквилон[®] противодействовал развитию индуцированного ХЦК-4 ангиогенеза [13], что указывает на фенотипическую направленность действия нового препарата и наличие общей фармакологической мишени у ХЦК-4 и Ранквилона.

Оригинальный препарат Ранквилон[®] с действующим веществом амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана является блокатором холинорецепторов. В ходе доклинических, фармакокинетических и клинических исследований фазы II (у пациентов с генерализованным тревожным расстройством и пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации) доказано наличие у препарата анксиолитического эффекта, действие препарата проявляется в уменьшении или устранении психического, соматического и вегетативного компонентов тревоги и страха, раздражительности, а также обусловленных тревожным напряжением, нарушений сна. Определена терапевтическая доза препарата (6 мг/сут) для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации [4, 8, 10, 15, 17].

Целью КИ III фазы, которое завершило программу изучения препарата перед внедрением в практику, являлась оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата Ранквилон[®] (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с ПЛ у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации [9].

Материал и методы. По дизайну КИ являлось двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым многоцентровым сравнительным исследованием в параллельных группах. В КИ включено 220 пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет включительно, подписавших форму информированного согласия, с подтвержденными по МКБ-10 диагнозами неврастения (F48.0) или расстройства приспособительных реакций (нарушения адаптации (F43.2)) и с тревогой и баллами от 18 до 24 включительно (средняя выраженность тревожного расстройства) по Шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety rating scale, HARS), выраженностью астении более 50 баллов по шкале самооценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), а также не менее 4 баллов (умеренно выраженное расстройство) по субшкале тяжести шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression — Severity, CGI-S), с баллами <6 (норма) по шкале Гамильтона оценки депрессии (Hamilton

Rating Scale for Depression, HAM-D-17), с тяжестью суицидальных идей 3 баллов (нет или низкий риск суицида) по Колумбийской шкале (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS).

В исследование не включались пациенты, которые нуждались в сопутствующей терапии ингибиторами МАО, антидепрессантами, нейролептиками, анксиолитическими и седативными средствами (в т. ч. растительного происхождения, снотворными препаратами с применением на постоянной основе), или принимали эти препараты в течение последнего месяца, с установленным или подозреваемым употреблением алкоголя/наркотических веществ на момент скрининга или рандомизации, и/или с алкогольной, наркотической или лекарственной зависимостью в анамнезе, суицидальными мыслями или идеями, суицидальными попытками в анамнезе, с установленными на основании критериев МКБ-10 диагнозами/расстройствами (в т. ч. в анамнезе): другие тревожные расстройства (F41), генерализованное тревожное расстройство, шизофрения, шизоаффективные, аффективные (депрессия), паническое расстройство, органические и дегенеративные поражение центральной нервной системы (ЦНС), тяжелые декомпенсированные и/или нестабильные хронические соматические заболевания (в т. ч. почек, печени, сердечно-сосудистой системы), а также беременные, кормящие грудью, или планирующие беременность в течение КИ и 30 дней после окончания участия в нем, отказ пациента использовать разрешенные методы контрацепции, отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента и др.

КИ проводилось в десяти исследовательских центрах Российской Федерации. Пациенты были случайным образом распределены на две группы в соотношении 1:1 и получали лечение в двойном слепом режиме. Пациенты 1-й группы (n=110) получали препарат Ранквилон[®] (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг, в дозе 6 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза) в течение 28 дней. Пациенты 2-й группы (n=110) получали соответствующее ПЛ в таком же режиме дозирования. Распределение пациентов представлено на Рис. 1.

Протоколом КИ было запланировано шесть визитов: визит 0 — скрининга (дни от -7 до -1), длительность — не более 7 дней), визит 1 (день 1) — рандомизации (распределения на группы и старт терапии), визиты 2 (день 15±1), 3 (день 29±1) — период лечения 28 дней (с 1 по 28 день), далее визиты последующего наблюдения 4 (день 36±1) (контакт с пациентом по телефону) и 5 (день 43±1) (очный визит). Таким образом, продолжительность КИ с момента скрининга составила не более 52 дней, из которых период терапии продолжался не более 28 дней.

В качестве первичного критерия эффективности в данном КИ была принята оценка частоты ответа пациентов на терапию, доля пациентов-респондеров со значимым, т.е. на 50% и более снижением среднего суммарного балла уровня

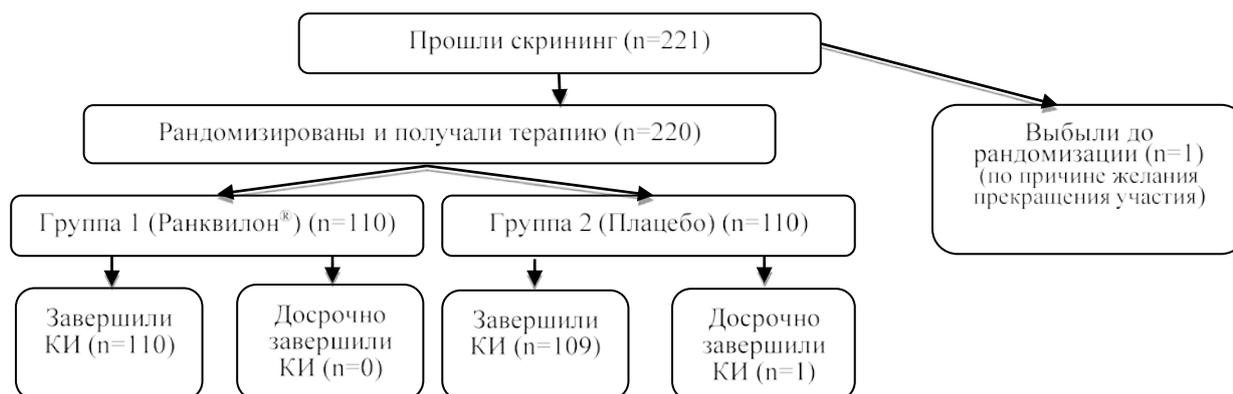


Рис. 1. Распределение и динамика пациентов в ходе исследования.
Fig. 1. Distribution and dynamics of patients in the clinical trial.

тревоги по шкале по Гамильтона (Hamilton anxiety rating scale, HARS) на день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

Вторичные критерии эффективности включали оценку следующих показателей:

1. Доля пациентов-респондеров со значимым, т.е. на 50% и более снижением уровня тревоги (среднего суммарного балла) по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

2. Изменение уровня тревоги (среднего суммарного балла) по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

3. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее (0–7 баллов — отсутствие тревоги, 8–17 баллов — наличие симптомов тревожного расстройства, 18–24 балла — средняя выраженность, 25–56 баллов — тяжелая степень выраженности) по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

4. Изменение абсолютного значения среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале самооценки Спилбергера (Spielberger)-Ханина на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

5. Изменение абсолютного значения среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале самооценки Спилбергера (Spielberger)-Ханина на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

6. Доля пациентов-респондеров со значительным улучшением (2 балла) или выраженным улучшением (1 балл) по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression субшкале улучшения Improvement Scale, CGI-I по оценке врача на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

7. Средний суммарный балл клинического улучшения состояния у пациента по субшкале CGI-I (к дням 15 ± 1 (визит 2) и 29 ± 1 (визит 3)).

8. Доля пациентов-респондеров с оценкой 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство) по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression субшкале тяжести — Severity Scale, CGI-S по оценке врача на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

9. Изменение тяжести состояния (среднего суммарного балла) у пациента по субшкале CGI-S к дням 15 ± 1 (визит 2) и 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

10. Изменение уровня астении (абсолютное значение уменьшения общего среднего суммарного балла) по шкале самооценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) на день 15 ± 1 (визит 2) и 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

11. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня астении (среднего суммарного балла) на 25% по шкале MFI-20 на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

10. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня астении (среднего суммарного балла) на 50% по шкале MFI-20 на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

12. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня астении (среднего суммарного балла) до 30 баллов по шкале MFI-20 на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3).

13. Изменение абсолютных значений среднего суммарного балла по всем отдельным субшкалам шкалы MFI-20 при оценке пациентом своего субъективного состояния к дням 15 ± 1 (визит 2) и 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным зна-

чением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг).

Оценка и анализ безопасности проводился в популяции безопасности у всех рандомизированных пациентов, подвергшихся как минимум однократному воздействию исследуемого препарата или плацебо ($n=220$). В качестве критериев безопасности в КИ была принята оценка мониторинга нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ): частота НЯ за период лечения, стратифицированных по тяжести и частоте; частота СНЯ; частота НЯ и СНЯ, связанных с применением исследуемого препарата / ПЛ; доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ. Клиническая значимость изменений оценивалась исследователем в популяции безопасности, фиксировались все НЯ и СНЯ, которые произошли с пациентом после применения первой дозы исследуемого препарата или ПЛ и до окончания КИ, во время каждого визита (визиты 0-5). В течение всего КИ (кроме визита 4) проводилась оценка результатов физикального и неврологического осмотров, клинически значимых отклонений жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела) по сравнению с исходными показателями (установлены в дни от -7 до -1, визит 0, скрининг). Кроме этого, проводили анализ лабораторных показателей (данные клинического и биохимического анализа крови и анализа мочи), параметров стандартной ЭКГ в 12 отведениях (визиты 0 и 3). На Рис. 2 представлена общая схема КИ.

КИ проводилось согласно Протоколу (№ РАН-03-03-2022, идентификатор [clinicaltrials.gov NCT05586789](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05586789)) [24], в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) (редакция 2013 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (GCP, International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ICH E6(R2) 2016), было регламентировано действующим законодательством Евразийского экономического союза

(ЕАЭС) и Российской Федерации (РФ), одобрено регуляторными органами, в том числе Минздравом России, Советом по этике при Минздраве России и локальными этическими комитетами.

Исходным основанием в КИ III фазы для определения размера выборки и для получения ожидаемого статистического различия между группами терапии препаратом Ранквилон® и плацебо в частоте снижения балла на 50% и более по шкале HARS явились результаты КИ II фазы. В КИ III фазы для получения статистической разницы (по шкале HARS) было необходимо скринировать приблизительно 250 пациентов и рандомизировать 220 (по 110 в каждую группу) (с учетом выбывания в ходе скрининга около 12% и после рандомизации примерно 15% пациентов), чтобы 184 пациента (по 92 в каждой группе) полностью завершили исследование, граница превосходства (клиническая значимость различий) δ принята за 13% (нижняя граница 95% ДИ для разности между группами исследуемого препарата и плацебо). Статистический анализ и расчет размера выборки проведен при помощи статистического программного обеспечения SAS версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) [4, 8, 9].

Статистический анализ проведен с учетом преждевременно выбывших пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности для хотя бы одного визита (анализ согласно назначенному лечению; Intent-to-treat, ИТТ) и в популяции безопасности. Кроме того, проводился анализ распределения следующих признаков в группах рандомизированных пациентов: пол, возраст, тяжесть состояния к моменту скрининга. Пропущенные значения были восстановлены при помощи метода переноса последнего наблюдения (Last Observation Carried Forward, LOCF). Все показатели проверялись на нормальность распределения. При нормальном распределении использовались параметрические методы, при ненормальном распределении — непараметрические. Использовались t-критерий Стьюдента, метод ANOVA с фиксированным групповым эффектом или тест Манна-Уитни, критерий Фишера, критерий χ^2 («хи-квадрат»). Для описательной стати-

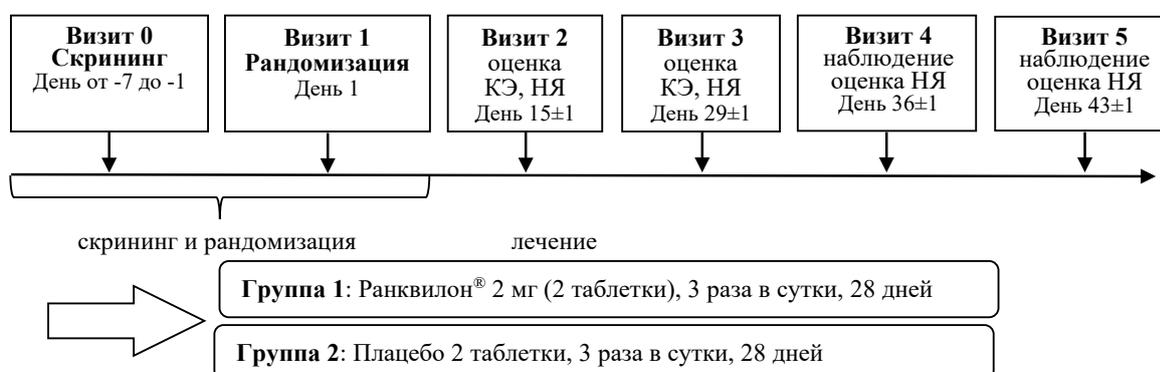


Рис. 2. Схема проведения клинического исследования
Fig. 2. Clinical trial scheme

Таблица 1. Демографические и биометрические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and biometric characteristics of patients

Параметр	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)
Пол	Женский	70 (63,6%)
	Мужской	40 (36,4%)
Возраст пациентов, годы	Средний/Mean (CO/STD.)	37,71 (13,03)
	Мин-Макс/Min-Max	18-70
Индекс массы тела	Средний/Mean (CO/STD.)	24,28 (3,33)
	Мин-Макс/Min-Max	16,8-35,5
Сопутствующие заболевания	43 (39,1%)	50 (45,5%)

стики использовались доли и среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение. При ответе на терапию в группах КИ было оценено отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. Количество скринированных пациентов составило 221, рандомизированных — 220 (110 пациентов в 1-й группе (Ранквилон[®]) и 110 пациента во 2-й группе (ПЛ)); завершили КИ 219 (99,54%) пациентов, из них 110 (100%) в 1-й группе и 109 (99,09%) во 2-й группе. По анализируемым популяциям пациенты распределились следующим образом: в популяцию всех включенных пациентов, у которых имеется оценка параметров эффективности хотя бы для одного визита (ИТТ), вошли 220 (100%) пациентов, в популяцию безопасности (все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата) — 220 (100%) пациентов. В популяцию ИТТ было включено 220 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. Средний возраст ($M \pm \sigma$) составил $37,71 \pm 13,03$ (от 18 до 70 лет) лет в 1-й группе и $38,26 \pm 12,27$ (от 18 до 64 лет) лет во 2-й группе. В КИ преобладали пациенты женского пола.

По демографическим и антропометрическим данным группы сравнения не имели значимых различий ($p > 0,05$). У 42,3% пациентов ($n=93$), включенных в КИ были выявлены сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, варикоз вен нижних конечностей, дислипидемия), органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит), неврологические (дорсопатия, мигрень, расстройство вегетативной нервной системы), ЖКТ (хронический гастрит, гастродуоденит, хронический панкреатит, хронический холецистит), эндокринные (гипотиреоз, ожирение), почек (хронический пиелонефрит), болезни крови (анемия), аллергического генеза (аллергия на различные факторы, аллергическая сыпь, аллергический ринит, атопический дерматит) в группе 1 частота пациентов составила 39,1% ($n=43$), а в группе плацебо — 45,5% ($n=50$), группы не имели значимых различий по коморбидному фону ($p > 0,05$) (Табл.1).

Оценка первичного критерия эффективности показала (популяция ИТТ), что доля ответивших на терапию пациентов-респондеров, со значимым на 50% и более снижением среднего

суммарного балла по шкале HARS на день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0) была статистически значимо выше ($p < 0,0001$, отношение шансов с 95%-ДИ 0,452 (0,3197-0,5843)) в 1-й группе (Ранквилон[®]) по сравнению со 2-й группой (ПЛ); соответственно, составила 77 (70,0%) пациентов и 27 (24,5%) пациентов (разница между группами — 50 (45,5%) пациентов. Таким образом, в КИ подтверждено превосходство терапии препаратом Ранквилон[®] над ПЛ в отношении снижения среднего суммарного балла по шкале HARS на 50% и более. Нижняя граница 95% ДИ для разности между группами составила 32% (0,3197) и превысила границу превосходства (клинической значимости), равную 13% (0,13). Таким образом, гипотеза о превосходстве терапии препаратом Ранквилон[®] над плацебо считается доказанной.

Оценка вторичных критериев эффективности

Результаты анализа вторичных критериев эффективности по оценке тревоги по шкале HARS и шкале личностной и ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина представлены в Табл.2. Доля пациентов-респондеров со значимым, т.е. на 50% и более снижением уровня тревоги по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (установлено в дни от -7 до -1, визит 0) была статистически значимо выше на терапии в группе 1 (Ранквилон[®]) ($p < 0,0001$), различие между группами составило 23,6% ($n=26$) пациентов. Снижение уровня тревоги в баллах по шкале HARS на день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (дни от -7 до -1, визит 0), было статистически значимо выше на терапии в группе 1 (Ранквилон[®]) ($p < 0,0001$), разница между группами, соответственно, на 4,56 балла и 6,47 балла. При увеличении длительности терапии Ранквилон[®] отмечается усиление эффекта в снижении симптомов тревоги в 1,6 раза (разница показателей на день 15 ± 1 и на день 29 ± 1). На день 15 ± 1 (визит 2) и день 29 ± 1 (визит 3) доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее по шкале HARS, свидетельствующая о переходе симптомов у пациентов в градацию ниже средней степени выраженности (0-7 баллов — отсутствие тревоги, 8-17 баллов — наличие

симптомов тревожного расстройства, 18–24 балла — средняя выраженность, 25–56 баллов — тяжелая степень выраженности) была статистически значимо выше в группе 1 ($p < 0,0001$), отличие между группами, соответственно, 42,7% и 37,3% пациентов-респондеров. При увеличении длительности терапии Ранквилоном происходит усиление эффекта в снижении симптомов тревоги (на 11,8% больше респондеров на день 29±1 (визит 3) по сравнению на день 15±1 (визит 2)).

Разница между группами в снижении абсолютных значений среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале самооценки Спилбергера-Ханина по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 3,94 балла и на день 29±1 (визит 3) — на 4,97 баллов. Различия между группами в снижении абсолютных значений среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале самооценки Спилбергера-Ханина по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 4,18 баллов и на день 29±1 (визит 3) — на 6,27 баллов. Сравнительный анализ изменения абсолютных средних значений баллов уровня личностной и ситуативной тревожности показал статистически значимые различия между группами на обоих визитах, свидетельствующие в пользу преимущества терапии Ранквилоном над плацебо ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). При увеличении длительности лечения Ранквилоном отмечается усиление эффекта в снижении симптомов личностной тревоги в 1,6 раза и ситуативной тревоги в 1,7 раза (разница показателей на день 15±1 и на день 29±1).

Результаты анализа вторичных критериев эффективности по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression субшкале улучшения Improvement Scale (CGI-I) и субшкале тяжести — Severity Scale (CGI-S) по оценке врача показаны в Табл.3. Разница между группами в доле пациентов-респондеров с выраженным улучшением (1 балл) и значительным улучшением (2 балла) по субшкале улучшения CGI-I по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — 36,3% ($n=40$) и на день 29±1 (визит 3) — 43,7% ($n=48$). Различия между группами в значении среднего суммарного балла улучшения состояния пациентов по субшкале CGI-I, соответственно, составило на день 15±1 (визит 2) — 0,49 балла и на день 29±1 (визит 3) — 0,77 балла. Установлены статистически значимые различия между группами как на день 15±1 (визит 2), так и на день 29±1 (визит 3), свидетельствующие в пользу превосходства терапии препаратом Ранквилон над плацебо как в доле пациентов-респондеров с выраженным улучшением, так и в значении снижения среднего суммарного балла улучшения состояния пациентов ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). При увеличении длительности терапии Ранквилоном происходит усиление эффекта, который выражается в улучшении клинического

состояния у пациентов: на 23,7% больше респондеров и в 1,2 раза более выраженное снижение значения среднего суммарного балла улучшения состояния (разница показателей на день 29±1 (визит 3) по сравнению на день 15±1 (визит 2)).

Отличие между группами в доле пациентов-респондеров с оценкой по субшкале тяжести CGI-S 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство) по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — 10% ($n=11$) и на день 29±1 (визит 3) — 24,6% ($n=27$). Разница между группами в значении снижения среднего суммарного балла изменения тяжести состояния пациентов по субшкале CGI-S по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 0,47 балла и день 29±1 (визит 3) — на 0,75 балла. Выявлены статистически значимые различия между группами Ранквилона и плацебо как на день 15±1 (визит 2), так и на день 29±1 (визит 3), свидетельствующие в пользу преимущества терапии препаратом Ранквилон над плацебо как в доле пациентов-респондеров с оценкой 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство), так и в значении снижения среднего суммарного балла изменения тяжести состояния ($p=0,001$ и $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). При увеличении длительности терапии Ранквилоном происходит усиление эффекта, который выражается в уменьшении тяжести клинического состояния у пациентов, на 27,3% больше респондеров и в 1,9 раза более значение снижения среднего суммарного балла тяжести состояния (разница показателей на день 29±1 (визит 3) по сравнению на день 15±1 (визит 2)).

Результаты анализа вторичных критериев эффективности по оценке астении по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) показаны в Табл.4. Сравнительный анализ по шкале MFI-20 установил статистически значимые различия между группами, свидетельствующие в пользу терапии препаратом Ранквилон над плацебо на обоих визитах в изменении (снижении) средних значений общего суммарного балла ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), по доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 25% ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), по доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% ($p=0,002$ и $p=0,002$), по доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤ 30 баллов ($p=0,003$ и $p=0,0001$) и по снижению значения среднего суммарного балла ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$). Разница между группами в абсолютном значении снижения общего среднего суммарного балла по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, на день 15±1 (визит 2) — на 8,86 баллов и на день 29±1 (визит 3) — на 11,56 баллов. Различия между группами в доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 25% по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, составило на день 15±1 (визит

Таблица 2. Вторичные критерии эффективности по оценке тревоги по шкале HARS и шкале личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на визите 2 (день 15±1) и визите 3 (день 29±1) по сравнению с исходным значением (визит 0). Популяция всех включенных пациентов (ITT)
Table 2. Secondary criteria of efficacy assessment of the dynamics in the HARS scale and Spielberger's scale at Visit 2 and Visit 3 in comparison to Visit 0. ITT population of patients

Критерии эффективности	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)	Значение p
1. Пациенты-респондеры, ответившие на терапию снижением среднего суммарного балла на ≥50% по HARS на день 15±1 (визит 2), n (%)	32 (29,1%)	6 (5,5%)	<0,0001
2. Снижение уровня тревоги (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале HARS на день 15±1 по сравнению с исходным значением (визит 0)	7,47±5,11 (6,51-8,44)	2,91±3,04 (2,33-3,49)	<0,0001
2. Снижение уровня тревоги (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале HARS на день 29±1 по сравнению с исходным значением (визит 0)	11,90±4,88 (10,98-12,82)	5,43±5,03 (4,48-6,39)	<0,0001
3. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее по шкале HARS на день 15±1 (визит 2), n (%)	97 (88,2%)	50 (45,5%)	<0,0001
3. Доля пациентов-респондеров со снижением уровня тревоги до 17 баллов и менее по шкале HARS на день 29±1 (визит 3), n (%)	110 (100%)	69 (62,7%)	<0,0001
4. Снижение значения среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	5,44±7,45 (4,03-6,84)	1,50±4,15 (0,71-2,28)	<0,0001
4. Снижение значения среднего суммарного балла личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	8,68±7,06 (7,35-10,02)	3,71±7,21 (2,34-5,08)	<0,0001
5. Снижение значения среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	6,75±6,72 (5,48-8,01)	2,57±4,33 (1,75-3,39)	<0,0001
5. Снижение значения среднего суммарного балла ситуативной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0) (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ)	11,68±7,35 (10,29-13,07)	5,41±7,17 (4,05-6,77)	<0,0001

Таблица 3. Вторичные критерии эффективности по оценке клинического улучшения по шкале общего клинического впечатления субшкале улучшения CGI-I и субшкале тяжести CGI-S на день 15±1 (визит 2) и день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0). Популяция всех включенных пациентов (ITT)
Table 3. Secondary criteria of efficacy assessment of the dynamics in the improvement CGI-I scale and the CGI-S scale at Visits 2, 3 in comparison to Visit 0. ITT population of patients

Критерии эффективности	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)	Значение p
6. Доля пациентов-респондеров с выраженным (1 балл) и значительным (2 балла) улучшением по субшкале CGI-I на день 15±1 (визит 2), n (%)	48 (43,6%)	8 (7,3%)	<0,0001
6. Доля пациентов-респондеров с выраженным (1 балл) и значительным (2 балла) улучшением по субшкале CGI-I на день 29±1 (визит 3), n (%)	74 (67,3%)	26 (23,6%)	<0,0001
7. Средний суммарный балл (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по субшкале оценки улучшения CGI-I на день 15±1 (визит 2)	3,52±0,89 (3,35-3,69)	4,01±0,50 (3,91-4,10)	<0,0001
7. Средний суммарный балл (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по субшкале оценки улучшения CGI-I на день 29±1 (визит 3)	2,85±1,10 (2,65-3,06)	3,62±0,88 (3,46-3,79)	<0,0001
8. Доля пациентов-респондеров с 1 баллом (здоров) или 2 баллами (пограничное расстройство) по субшкале CGI-S на день 15±1 (визит 2)	11 (10,0%)	0 (0,0%)	p=0,001
8. Доля пациентов-респондеров с 1 баллом (здоров) или 2 баллами (пограничное расстройство) по субшкале CGI-S на день 29±1 (визит 3), n (%)	41 (37,3%)	14 (12,7%)	<0,0001
9. Изменение среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) тяжести состояния пациента по субшкале CGI-S на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0)	0,70±0,88 (0,53-0,87)	0,23±0,46 (0,14-0,32)	<0,0001
9. Изменение среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) тяжести состояния пациента по субшкале CGI-S на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0)	1,36±1,12 (1,15-1,57)	0,61±0,88 (0,45-0,78)	<0,0001

2) — 25,5% (n=28) и на день 29±1 (визит 3) — 31,8% (n=35). Отличие между группами в доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, составило на день 15±1 (визит 2) — 9,1% (n=10) и на день 29±1 (визит 3) — 13,7% (n=15). Разница между группами в доле пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤30 баллов (норма не более 30 баллов) по шкале MFI-20 по сравнению с исходными значениями (дни от -7 до -1, визит 0), соответственно, составила на день 15±1 (визит 2) — 8,2% (n=9) и на день 29±1 (визит 3) — 13,7% (n=15). На фоне применения препарата Ранквилол[®] уровень астении по оценке динамики уменьшения абсолютного значения среднего суммарного балла шкалы MFI-20 по сравнению с исходным значением (дни от -7 до -1, визит 0) снизился более значимо — на 19,1% (на день 15±1, визит 2) и на 30,8% (на день 29±1, визит 3), чем на ПЛ — на 6,3% (на день 15±1, визит 2) и на 14,2% (на день 29±1, визит 3), отличие между группами, соответственно, составило 12,8% и 16,6%. При увеличении длительности терапии Ранквилоном отмечается усиление эффекта в снижении симптомов астении (разница показателей на день 15±1 и на день 29±1): в 1,6 раза более значение снижения абсолютного общего среднего суммарного балла, в 1,9 раза увеличивается количество пациентов-респондеров с 25% снижением астении, в 1,9 раза повышается количество пациентов-респондеров с 50% снижением астении, в снижении в 1,9 раза симптомов астении до ≤30 баллов и уменьшение абсолютного значения среднего суммарного балла в 1,2 раза и 1,5 раза, соответственно (по сравнению с исходным (дни от -7 до -1)). Проведенный дополнительный сравнительный анализ установил статистически значимое преимущество (по всем параметрам $p < 0,0001$ или $p < 0,001$ и $p < 0,0001$) Ранквилона над ПЛ на день 15±1 (визит 2) и день 29±1 (визит 3) по влиянию на динамику отдельных проявлений астенического синдрома — снизилось абсолютное значение среднего суммарного балла всех субшкал MFI-20 (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения и психическая астения) (см. табл. 5). В итоге, абсолютное значение среднего суммарного балла по каждой из субшкал при лечении пациентов Ранквилоном статистически значимо снизилось и не превышало 12 баллов, что является основанием для пересмотра ранее поставленного диагноза «астенический синдром» (Табл.5).

Оценка безопасности. Результаты анализа мониторинга НЯ в КИ (в популяции безопасности у всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата, n=220) показали, что всего было зарегистрировано 64 НЯ у 44 (20,0%) пациентов: 43 НЯ у 28 пациентов (25,45%) в 1-й группе (Ранквилол[®]) и 21 НЯ у 16 (14,55%) пациентов во 2-й группе (ПЛ) (Табл.6). Не выявлено значимой разницы между группами терапии по следующим параметрам: числу пациентов с НЯ

($p=0,063$), не было пациентов с СНЯ ($p=1,000$), с СНЯ с летальным исходом ($p=1,000$) и с НЯ, приведшими к отмене исследуемой терапии ($p=1,000$) (см. табл. 6). Наиболее частыми НЯ у пациентов в 1-й группе были: головная боль — у 11 (10,0%), головокружение — у 7 (6,4%), сонливость — у 6 (5,5%), тошнота — у 4 (3,6%), боль в животе — у 2 (1,8%), боль в ротоглотке — у 2 (1,8%), астения — у 2 (1,8%) пациентов. Наиболее частыми НЯ у пациентов во 2-й группе были: головная боль — у 7 (6,4%), сонливость — у 2 (1,82%), тошнота — у 2 (1,8%), зубная боль — у 2 (1,8%). Результаты анализа НЯ по степени тяжести в КИ показал, что в двух группах они были представлены легкой степенью тяжести в 100,0% (64/64) случаев, не было НЯ классифицированных как тяжелое, представляющее угрозу для жизни или приведшее к смерти пациента (см. табл. 6). При анализе по категориям связи НЯ с приемом исследуемого препарата (ИП) установлено, что все 64 НЯ у 44 пациентов (20,0%), классифицированные как связанные с приемом ИП (категория связи с ИП «Вероятная», «Возможная», «Неопределенная» и «Сомнительная»): 43 НЯ у 28 пациентов (25,45%) в 1-й группе и 21 НЯ у 16 (14,55%) пациентов во 2-й группе, не выявлено значимых различий ($p > 0,05$) (см. табл. 6). Ни одно НЯ не привело к отмене исследуемой терапии (см. табл. 6). Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что к завершению КИ в 1-й группе выздоровление отмечалось в 100,0% (43/43) случаев, а во 2-й группе в 95,2% (20/21) случаев и отсутствие разрешения НЯ наблюдалось в 4,8% (1/21) случаях, не выявлено значимых различий ($p=0,328$). Результаты анализа НЯ на фоне приема препарата Ранквилол[®], установленные в данном КИ, полностью согласуются с показанными в предыдущих КИ (фаз I-II).

В КИ не обнаружено отрицательной динамики и не было зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы при оценке жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела), а также ни по одному из показателей клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также ЭКГ (визиты 0 и 3). Завершили КИ 110 (100%) в 1-й группе и 109 (99,09%) во 2-й группе. Таким образом, результаты анализа безопасности, установили, что препарат Ранквилол[®], таблетки 1 мг, в суточной дозировке 6 мг имеет благоприятный профиль безопасности аналогичный таковому ПЛ.

Обсуждение

Ранквилол[®] (таблетки 1 мг) — первый и единственный зарегистрированный в России препарат блокатор холинэстеразы рецепторов для лечения тревоги при невралгии и расстройстве адаптации. Препарат прошел полный цикл разработки, включая доклинические исследования, а также КИ I-III фаз.

Полученные в представленном исследовании данные свидетельствуют о противотревожных,

Таблица 4. Вторичные критерии эффективности по оценке астении по шкале самооценки астении MFI-20 на день 15±1 (визит 2) и 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0). Популяция всех включенных пациентов (ITT)
Table 4. Secondary criteria of efficacy assessment of the dynamics in the MFI-20 scale at Visits 2, 3 in comparison to Visit 0. ITT population of patients

Критерии эффективности	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=110)	Значение p
10. Значение изменения общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0)	13,38±13,46 (10,84-15,93)	4,52±7,29 (3,14-5,91)	<0,0001
10. Значение изменения общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0)	21,54±13,72 (18,94-24,13)	9,98±13,10 (7,50-12,47)	<0,0001
11. Доля пациентов-респондеров со снижением суммарного балла на 25% по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	33 (30,0%)	5 (4,5%)	<0,0001
11. Доля пациентов-респондеров со снижением суммарного балла на 25% по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	63 (57,3%)	28 (25,5%)	<0,0001
12. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	10 (9,1%)	0 (0,0%)	p=0,002
12. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла на 50% по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3) по сравнению с исходным значением (визит 0, скрининг), n (%)	19 (17,3%)	4 (3,6%)	p=0,002
13. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤30 баллов по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2), n (%)	9 (8,2%)	0 (0,0%)	p=0,003
13. Доля пациентов-респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤30 баллов по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3), n (%)	17 (15,5%)	2 (1,8%)	p=0,0001
14. Значение общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 исходно (визит 0, скрининг)	69,90±7,528 (68,48-71,32)	71,00±8,098 (69,47-72,53)	p=0,201
14. Значение общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 15±1 (визит 2)	56,52±14,391 (53,80-59,24)	66,50±10,518 (64,51-68,49)	p<0,0001
14. Значение общего среднего суммарного балла (среднее значение ± SD в баллах (95%-ДИ) по шкале MFI-20 на день 29±1 (визит 3)	48,36±14,492 (45,63-51,10)	60,94±14,872 (58,12-63,77)	p<0,0001

Таблица 5. Вторичный критерий эффективности по оценке абсолютных значений средних суммарных баллов (среднее значение ± SD в баллах) всех субшкал MFI-20 на визитах 0 (дни от -7- до -1), 2 (день 15±1) и 3 (день 29±1). Популяция всех включенных пациентов (ITT)
Table 5. Secondary criteria of efficacy the mean score of the subscales MFI-20 at Visits 0, 2, 3. ITT population of patients

Показатель субшкалы астении	Группа 1 (n=110)			Группа 2 (n=110)			Значение p* визит 0	Значение p* визит 2	Значение p* визит 3
	Визит 0	Визит 2	Визит 3	Визит 0	Визит 2	Визит 3			
Общая астения	15,15±2,21	12,13±3,43	10,12±3,31	15,25±2,02	14,23±2,52	12,97±3,30	p=0,584	p<0,0001	p<0,0001
Пониженная активность	14,07±2,33	11,35±3,14	9,88±3,50	14,64±2,07	13,63±2,37	12,42±3,18	p=0,045	p<0,0001	p<0,0001
Снижение мотивации	12,63±2,15	10,49±3,11	8,85±3,03	12,85±2,07	11,98±2,56	11,06±3,07	p=0,286	p<0,0001	p<0,0001
Физическая астения	13,61±2,12	11,39±2,68	9,92±2,58	13,65±2,67	12,65±2,53	11,83±3,16	p=0,865	p<0,001	p<0,0001
Психическая астения	14,45±2,86	11,15±3,63	9,60±3,53	14,61±3,03	14,01±2,93	12,66±3,71	p=0,552	p<0,0001	p<0,0001

Примечание. * — асимптотическая значимость (2-сторонняя).

Таблица 6. Анализ безопасности. Оценка мониторинга НЯ. Популяция безопасности Table 6. Safety analysis. Evaluation of the adverse events (AE) monitoring. Safety population of patients				
		группа 1 (n=110) n (%)	Группа 2 (n=110) n (%)	Значение p*
Всего пациентов с НЯ		28 (25,45%)	16 (14,55%)	=0,063
Число случаев НЯ		43	21	
НЯ, приведшие к отмене ИП		0	0	=1,000
СНЯ		0	0	=1,000
СНЯ с летальным исходом		0	0	=1,000
Степень тяжести	Легкая	28 (25,45%)	16 (14,55%)	=0,063
	Умеренная	0	0	=1,000
	Тяжелая	0	0	=1,000
НЯ представляет угрозу для жизни		0	0	=1,000
Смерть		0	0	=1,000
Категория связи с ИП	Определенная n (%) / число случаев	0 / 0	0 / 0	=1,000
	Вероятная n (%) / число случаев	4 (3,64%) / 7	2 (1,82%) / 2	>0,05
	Возможная n (%) / число случаев	1 (0,91%) / 1	0	=1,000
	Неопределенная n (%) / число случаев	5 (4,55%) / 6	2 (1,82%) / 5	>0,05
	Сомнительная n (%) / число случаев	20 (18,18%) / 29	12 (10,91%) / 14	>0,05
	Условная n (%) / число случаев	0 / 0	0 / 0	=1,000
	Неклассифицируемая n (%) / число случаев	0 / 0	0 / 0	=1,000
Связь НЯ с приемом ИП n (%) / число случаев		28 (25,45%) / 43	16 (14,55%) / 21	

Примечания. 1. Данные представлены в виде: n — число и доля (%) пациентов / число случаев. 2. Число пациентов (n) рассчитывается отдельно для каждой категории. 3. Связанными с исследуемым препаратом считаются НЯ, для которых категория связи с ИП классифицирована как «Определенная», «Вероятная», «Возможная» либо оказалась пропущенной; 3. Значение p дано для долей пациентов. * — точный тест Фишера.

антиастенических и адаптогенных эффектах Ранквилона. Достигнуто значимое снижение уровня тревожности и свидетельства достижения цели терапии в редукции тревоги. Это было установлено по шкале тревоги Гамильтона (HARS), в которой детально представлены психические, соматовегетативные, когнитивные симптомы тревожных нарушений. Доказано значимое ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) превосходство в эффективности терапии препаратом Ранквилон[®] над ПЛ по первичному и всем вторичным критериям эффективности (на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 по сравнению с исходным) (Табл.2). При помощи шкалы Спилбергера-Ханина доказано значимое ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) превосходство Ранквилона над ПЛ в редукции как личностной, так и ситуативной тревожности (на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 по сравнению с исходным) (см. табл. 2). При увеличении длительности лечения (к 29 дню) отмечается усиление эффекта Ранквилона в снижении симптомов тревоги (в 1,6 раза по шкале HARS, а также личностной тревоги в 1,6 раза и ситуативной тревоги в 1,7 раза (Табл.2). Таким образом, у пациентов с невзра-

нией и расстройством адаптации на фоне приема Ранквилона отмечалась положительная динамика по всем клиническим проявлениям тревожных нарушений, включая психические, вегетативные и когнитивные.

Препарат уменьшал раздражительность, нервозность, беспокойство, соматовегетативные симптомы, что может способствовать нормализации сна (редукции бессонницы) и стабилизации настроения (снижению депрессии). Кроме этого, установлено статистически значимое ($p < 0,0001$ и $p = 0,001$) преимущество Ранквилона над ПЛ в положительной клинической динамике и улучшении общего клинического статуса (определенных на основании шкалы общего впечатления CGI, субшкал CGI-I и CGI-S), как следствие отражения уменьшения широкого спектра тревожных симптомов (в частности, раздражительность, озабоченность, ожидание наихудшего, тревожные опасения, напряжение, вздрагивание, беспокойство, неспособность расслабиться, страх, дрожь, легко возникающая плаксивость, а также различные соматические и вегетативные симптомы) (Табл.3).

При лечении Ранквилоном статистически выше, чем на ПЛ была доля пациентов-респондеров как с выраженным улучшением (1 балл) и значительным улучшением (2 балла) по субшкале CGI-I ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), так и с оценкой 1 балл (здоров) или 2 балла (пограничное расстройство) по субшкале тяжести CGI-S ($p = 0,001$ и $p < 0,0001$) (на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 по сравнению с исходным). При увеличении длительности терапии Ранквилоном (к 29 дню) происходило более выраженное снижение тяжести и улучшение клинического состояния пациентов (Табл.3).

В работе детально изучено влияние Ранквилона на проявления астении. Установлено и доказано значимое ($p < 0,0001$, $p = 0,002$, $p = 0,003$ и $p = 0,0001$) превосходство в эффективности терапии препаратом Ранквилон[®] над ПЛ в уменьшении степени астенических нарушений по всем исследуемым параметрам по шкале MFI-20 (всем вторичным критериям эффективности) (Табл.4 и 5). Показано статистически значимое превосходство в доле респондеров с уменьшением среднего суммарного балла как на 25% ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), так и на 50% ($p = 0,002$ и $p = 0,002$), в значении снижения общего среднего суммарного балла астении ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), в доле респондеров со снижением среднего суммарного балла до ≤ 30 баллов ($p = 0,003$ и $p = 0,0001$) и др. от исходного уровня на день 15 ± 1 и на день 29 ± 1 (см. табл. 4). При увеличении длительности лечения (к 29 дню) отмечается усиление эффекта Ранквилона в снижении симптомов астении в 1,6 раза (Табл.4). Кроме этого, достоверно доказано преимущество в снижении значения среднего суммарного балла по каждой из субшкал MFI-20 (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения) от исходного уровня на день 15 ± 1 и день 29 ± 1 ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) (Табл.5). Таким образом, показано, что на фоне приема активного препарата значимо регрессировали такие симптомы, как общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения (см. табл. 5). В двух группах пациентов перед началом лечения абсолютное значение среднего суммарного балла по каждой из субшкал MFI-20 было выше 12, что обосновывало диагноз «астенический синдром». В результате терапии Ранквилоном средний суммарный балл каждой субшкалы достоверно снизился и в итоге стал не выше 12 баллов. Данная положительная динамика является объективным основанием для пересмотра исходного диагноза «астенический синдром» у данной группы пациентов (Табл.5).

Быстрый и стойкий регресс значимых симптомов у пациентов с неврастенией и расстройством адаптации в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями, показанный в данном исследовании, несомненно, позволяют говорить об адаптогенном эффекте препарата Ранквилон[®].

Преимуществом терапии Ранквилоном является высокая степень безопасности и переносимости, характеризующаяся относительно небольшим

спектром и лёгкой степенью выраженности всех НЯ, выявленных в КИ (Табл.6). Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности аналогичный с плацебо, который превосходит антидепрессанты и транквилизаторы (Табл.6). В данном КИ не было отмечено усиления тревоги или бессонницы среди НЯ как в процессе лечения, так и в период последующего наблюдения. Важно отметить, что приверженность лечению (комплаентность) Ранквилоном на всех визитах была очень высокой, все 100% ($n = 110$) пациентов завершили курс лечения. В КИ (фаз I-III) установлено, что препарат не вызывает седации и гипнотического действия, а также миорелаксации и угнетения (ингибирования) спонтанной двигательной активности и когнитивных функций, напротив, препарат снижает астенические и тревожные проявления, что способствует увеличению функциональной (в т. ч. двигательной) и когнитивной (ментальной) активности. Учитывая высокую потребность в безопасности и особенно при оценке возможности проведения пролонгированного лечения, важно, что терапия Ранквилоном не обладает наркотическим потенциалом, не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены. Данные свойства выгодно отличают Ранквилон[®] от классических групп препаратов, применяемых с анксиолитической целью [4, 8-10, 12, 16, 17].

Учитывая, что при избыточном стрессовом воздействии может происходить срыв адаптационных механизмов и возникать консолидация и в дальнейшем и «хронизация» страха и тревоги, а также то, что в патогенезе регуляции и развития тревожных состояний доказана важная роль холецистокениновой системы, и продемонстрировано, что холецистокенин и его аналоги принимают непосредственное участие в процессах консолидации страха и тревоги, а применение антагонистов холецистокениновых рецепторов может подавлять формирование данных патологических процессов, патогенетически и клинически целесообразна соответствующая терапия препаратом Ранквилон[®] в качестве первого представителя нового класса анксиолитических препаратов. По результатам настоящего КИ препарат Ранквилон[®], таблетки 1 мг, зарегистрирован в Российской Федерации с показанием тревожные состояния при неврастении и расстройстве приспособительных реакций, что повышает терапевтические возможности для лечения пациентов [9]. Доказанная высокая эффективность и безопасность (сопоставимая с плацебо) способствуют увеличению комплаентности терапии пациентов и позволяет рекомендовать данный препарат в качестве препарата выбора для врачей первичного звена терапевтической и неврологической практики.

Заключение

Применение нового препарата Ранквилон[®], таблетки 1 мг, может быть широко рекомендовано для лечения тревоги при неврастении и расстрой-

стве адаптации. Ранквилон® это первый и единственный эффективный представитель класса блокаторов холецистокининовых рецепторов для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации. Для препарата Ранквилон® создана доказательная база, состоящая из доклинических и клинических исследований (КИ I–III фаз). Ранквилон® обеспечивает стабильное и равномерное противотревожное и антиастеническое действие, что позитивным образом отразилось на эффективности терапии. Кроме этого, установлены очень хорошие профиль безопасности и переносимости (низкий

уровень НЯ), без седации и гипнотического эффекта, наркотического потенциала (не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены), а также миорелаксации, подавления (ингибирования) двигательной активности и когнитивных функций, которые способствуют увеличению комплаентности. Появление нового препарата Ранквилон® на фармацевтическом рынке позволяет повысить доступность медицинской помощи у пациентов с тревогой при неврастении и расстройстве адаптации, что позволяет повысить эффективность врачебной помощи на этапе первичного звена.

Литература / References

1. Антипова О.С. Расстройства адаптации: современные подходы к диагностике и терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;14(6):22–7.
Antipova OS. Adaptation disorders: modern approaches to diagnosis and therapy. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2012;14(6):22–7. (In Russ.).
2. Бойко С.С., Колыванов Г.Б., Жердев В.П., и др. Экспериментальное исследование фармакокинетики триптофансодержащего дипептида ГБ-115. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007;144(9):285–287.
Boyko SS, Kolyvanov GB, Zherdev VP, et al. Experimental study of pharmacokinetics of tryptophan-containing dipeptide GB-115. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2007;144(9):285–287. (In Russ.).
3. Васильева А.В., Караваева Т.А. Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание. Под общ. ред. Н.Г. Незнамова; авт.-сост.: СПб.: ООО Издательский дом «Алеф-Пресс», 2019.
Vasil'eva A.V., Karavaeva T.A. Bolezn' i zdorov'e, psihoterapiya i soperezhivanie. Pod obshch. red. N.G. Neznanova; avt.-sost.: SPb.: OOO Izdatel'skij dom «Alef-Press», 2019. (In Russ.).
4. Гончаров О.В., Мавани Д.Ч., Ледовских А.А. и др. Оптимальный режим дозирования препарата Ранквилон® для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации: клиническое исследование II фазы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(4):36–40.
Goncharov OV, Mavani DCh, Ledovskikh AA, et al. Optimal dosage regimen of Ranquilon® for patients with anxiety associated with neurasthenia and adaptation disorders: phase II clinical trial. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2023;32(4):36–40. (In Russ.).
<https://doi.org/10.32756/0869-5490-2023-4-36-40>
5. Гудашева Т.А., Кирьянова Е.П., Колик Л.Г., Константинопольский М.А., Середенин С.Б. Дизайн и синтез дипептидных аналогов холецистокинина-4 с анксиолитической и анксиогенной активностью. *Биоорганическая химия*. 2007;33(4):413–420.
Gudasheva TA, Kir'yanova EP, Kolik LG, Konstantinopol'skii MA, Seredenin SB. Design and synthesis of cholecystokinin-4 dipeptide analogues with anxiolytic and anxiogenic activities. Bioorganicheskaya himiya. 2007;33(4):413–420. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1134/s1068162007040036>
6. Гуров В.А., Медведев В.Э. Тревожные расстройства в общей врачебной практике: аспекты клиники и терапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2011;2:15–9.
Gurov VA, Medvedev VE. Anxiety disorders in general medical practice: aspects of the clinic and therapy. Arhiv» vnutrennej mediciny. 2011;2:15–9. (In Russ.).
7. Дадашева К.Н., Агафонов Б.В., Дадашева М.Н., Подрезова Л.А. Неврастенический синдром в общеврачебной практике. Возможности терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;4(II):91–5.
Dadasheva KN, Agafonov BV, Dadasheva MN, Podrezova LA. Asthenic syndrome in general practice: therapy possibilities. RMJ. Medicinskoe obozrenie. 2019;4(II):91–5. (In Russ.).
8. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование по изучению клинической эффективности и безопасности препарата Ранквилон, таблетки, у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации. Протокол исследования РАН-02-01-2020. Отчет о клиническом исследовании II фазы 29.04.2022 г.
Dvoynoe slepoe, randomizirovannoe, placebo-kontroliruemoe, mnogocentrovое issledovanie po izucheniyu klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti preparata Rankvilon, tabletki, u pacientov s trevozhnymi sostoyaniyami pri nevras'tenii i rasstrojstvah adaptacii. Protokol issledovaniya RAN-02-01-2020. Otchet o klinicheskom issledovanii II fazy 29.04.2022 g.
9. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению клинической эффективности и безопасности препарата

- Ранквилон, таблетки, 1 мг у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации. Протокол исследования РАН-03-03-2022. Отчет о клиническом исследовании III фазы 20.02.2023 г.
Dvojnoe slepoe, randomizirovanное, placebo-kontroliruetое, mnogocentrovое klinicheskoe issledovanie III fazy po izucheniyu klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti preparata Rankvilon, tabletki, 1 mg u pacientov s trevozhnymi sostoyaniyami pri nevrastenii i rasstrojstvah adaptacii. Protokol issledovaniya RAN-03-03-2022. Otchet o klinicheskom issledovanii III fazy 20.02.2023 g. (In Russ.).
10. Дорофеева О.А., Захаров К.А., Григорьев А.В. и др. Оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Ранквилон® у здоровых добровольцев: результаты клинического исследования I фазы. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(1):49-55.
Dorofeeva OA, Zakharov KA, Grigoriev AV, et al. Evaluation of Ranquilon® pharmacokinetics, safety profile and tolerability in healthy volunteers: a phase I clinical trial. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2023;32(1):49-55. (In Russ.).
<https://doi.org/10.32756/0869-5490-2023-1-49-55>
 11. Караваяева Т.А., Васильева А.В. Психотерапия. Учебник. под ред. А.В. Васильевой, Т.А. Караваяевой, Н.Г. Незнамова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
Karavaeva T.A., Vasiljeva A.V. Psihoterapiya. Uchebnik. pod red. A.V. Vasiljevoj, T.A. Karavaevoj, N.G. Neznanova. Moskva: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.).
 12. Колик Л.Г., Гарибова Т.Л., Литвинова С.А., Кузнецова А.Л., Капица И.Г., Кадников И.А., Константинопольский М.А., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Отсутствие толерантности и синдрома отмены у нового L-триптофансодержащего дипептидного анксиолитика ГБ-115. Вестник Российской академии медицинских наук. 2011;7:37-42.
Kolik LG, Garibova TL, Litvinova SA, Kuznetsova AL, Kapitsa IG, Kadnikov IA, Konstantinopolsky MA, Gudasheva TA, Voronina TA, Seredenin SB. The absence of tolerance and withdrawal syndrome after the treatment with the new L-tryptophane-containing dipeptide anxiolytic GB-115. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2011;7:37-42. (In Russ.).
 13. Колик Л.Г., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Об участии холецистокининовой системы в реализации анксиолитических эффектов дипептида ГБ-115. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;153(6):828-832.
Kolik LG, Gudasheva TA, Seredenin SB. Role of the cholecystokinin system in anxiolytic activity of dipeptide GB-115. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2012;153(6):828-832. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1007/s10517-012-1842-1>
 14. Колик Л.Г., Константинопольский М.А., Рыбина И.В., Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Анксиолитическая активность дипептида ГБ-115 при пероральном введении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(2):163-166.
Kolik LG, Konstantinopolsky MA, Rybina IV, Povarnina PY, Gudasheva TA, Seredenin SB. Anxiolytic activity of dipeptide GB-115 after oral administration. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2013;155(2):163-166. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1007/s10517-013-2112-6>
 15. Незнамов Г.Г., Дорофеева О.А., Метлина М.В., Сюняков Т.С., Минаев С.В., Ивашкина Н.Ю., Мартыанов В.А., Середенин С.Б. Результаты клинического исследования нового анксиолитика, блокатора центральных холецистокининовых рецепторов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):53-60.
Nezmatov GG, Dorofeeva OA, Metlina MV, Syunyaikov TS, Minaev SV, Ivashkina NYu, Martyanov VA, Seredenin SB. Results of a clinical study of a new anxiolytic, a blocker of central cholecystokinin receptors. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2019;119(8):53-60. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911908153>
 16. Общая характеристика лекарственного препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана), таблетки 1 мг. [lk.regmed.ru]. lk.regmed; 2023. Доступно: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC
General characteristics of the medical product Ranquilon® (N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan amide), tablets 1 mg. [lk.regmed.ru]. lk.regmed; 2023. Available: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC (In Russ.).
 17. Открытое клиническое исследование I фазы по изучению влияния приема пищи на фармакокинетику препарата Ранквилон, таблетки, 1 мг, у здоровых добровольцев при однократном применении. Протокол исследования РАН-01-02-2021. Отчет о клиническом исследовании I фазы 18.03.2022 г.
Otkrytoe klinicheskoe issledovanie I fazy po izucheniyu vliyaniya priema pishchi na farmakokinetiku preparata Rankvilon, tabletki, 1 mg, u zdorovyh dobrovol'cev pri odnokratnom primenenii. Protokol issledovaniya RAN-01-02-2021. Otchet o klinicheskom issledovanii I fazy 18.03.2022 g. (In Russ.).
 18. Панченко Ал.В., Панченко Ан.В., Павлова Л.Е., Тимина М.Ф., Черкашина Е.В., Колик Л.Г., Середенин С.Б. Влияние дипептидного ретро-аналога тетрапептида холецистокинина (ГБ-115) на поведение макак-резус в условиях изоляции. Молекулярная медицина. 2023;21(6):20-26.
Panchenko AlV, Panchenko AnV, Pavlova LE, Timina MF, Cherkashina EV, Kolik LG, Seredenin SB. Effect of the dipeptide retro-analog of cholecystokinin tetrapeptide (GB-115) on the behavior of rhesus monkeys in isolation. Molekulyarnaya medicina. 2023;21(6):20-26. (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/24999490-2023-06-03>
 19. Пацкань И.И. Современная клинко-эпидемиологическая характеристика медико-социаль-

- ной проблемы расстройств адаптации. Университетская клиника. 2019;3(32):87–92.
- Patskan P. Modern clinical and epidemiological characteristics of the medical and social problem of adjustment disorders. *Universitetskaya klinika*. 2019;3(32):87–92. (In Russ.).
20. Проскурякова Т.В. Роль холецистокининовой системы мозга в патогенезе алкоголизма. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, Москва, 2000. *Proskuryakova T.V. Rol' holecistokininovoy sistemy mozga v patogeneze alkogolizma. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk, Moskva, 2000. (In Russ.)*.
 21. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации). Под общей редакцией Казаковцева Б.А., Голланда В.Б. М.: Минздрав России, 1998. *Psihicheskie rasstrojstva i rasstrojstva povedeniya (F00-F99). (Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlya ispol'zovaniya v Rossijskoj Federacii). Pod obshchej redakciej Kazakovceva B.A., Gollanda V.B. M.: Minzdrav Rossii, 1998. (In Russ.)*.
 22. Чутко Л.С., Баранова И.А. Неврастения. Медицинский совет. 2009;4:23–4. *Chutko LS, Baranova IA. Neurasthenia. Meditsinskiy sovet. 2009;(4):23–4. (In Russ.)*.
 23. Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):63–9. *Shishkova VN, Dranitsyna BG, Drapkina OM. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2023;22(2):63–9. (In Russ.)*.
 24. A Study of the Efficacy and Safety of Ranquilon Tablets in Patients With Anxiety in Neurasthenia and Adjustment Disorders [clinicaltrials.gov]. *clinicaltrials.gov*; 2023. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05586789?cond=Ranquilon&rank=1>
 25. Agersnap M, Zhang M-D, Harkany T, Hökfelt T, Rehfeld JF. Nonsulfated cholecystokinins in cerebral neurons. *Neuropeptides*. 2016;60:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.08.003>
 26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* 5th ed. American Psychiatric Association Publishing; Washington, DC, USA:2013. Trauma- and stressor-related disorders.
 27. Badura-Brack A, McDermott TJ, Heinrichs-Graham E, Ryan TJ, Khanna MM, Pine DS, Bar-Haim Y, Wilson TW. Veterans with PTSD demonstrate amygdala hyperactivity while viewing threatening faces: A MEG study. *Biol Psychol*. 2018;132:228-232. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.005>
 28. Carta MG, Balestrieri M, Murru A, Hardoy MC. Adjustment Disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:15. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-15>
 29. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diab Obesity*. 2007;14(1):63-7. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3280122850>
 30. Clark R. E. The classical origins of Pavlov's conditioning. *Integrative Physiological & Behavioral Science*. 2004;39(4):279–294. <https://doi.org/10.1007/BF02734167>
 31. Desai SJ, Borkar CD, Nakhate KT, Subhedar NK, Kokare DM. Neuropeptide Y Attenuates Anxiety- and Depression-like Effects of Cholecystokinin-4 in Mice. *Neuroscience*. 2014;277:818-30. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.062>
 32. Eser D, Leicht G, Lutz J, Wenninger S, Kirsch V, Schüle C, Karch S, Baghai T, Pogarell O, Born C, Rupprecht R, Mulert C. Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(2):511-22. <https://doi.org/10.1002/hbm.20522>
 33. Feng H., Su J, Fang W, Chen X, He J. The entorhinal cortex modulates trace fear memory formation and neuroplasticity in the mouse lateral amygdala via cholecystokinin. *Elife*. 2021;10:e69333. <https://doi.org/10.7554/eLife.69333>
 34. Glaesmer H, Romppel M, Brähler E, Hinz A, Maercker A. Adjustment disorder as proposed for ICD-11: Dimensionality and symptom differentiation. *Psychiatry Res*. 2015;229:940–948. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.010>
 35. Killikelly C, Lorenz L, Bauer S, Mahat-Shamir M, Ben-Ezra M, Maercker A. Prolonged grief disorder: Its co-occurrence with adjustment disorder and post-traumatic stress disorder in a bereaved Israeli general-population sample. *J. Affect. Disord*. 2019;249:307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.014>
 36. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA, Cloitre M, van Ommeren M, Jones LM, Humayan A, Kagee A, Llosa AE, Rousseau C, et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: Proposals for ICD-11. *World Psychiatry*. 2013;12:198–206. <https://doi.org/10.1002/wps.20057>
 37. Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):24-35. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.007>
 38. O'Donnell ML, Agathos JA, Metcalf O, Gibson K, Lau W. Adjustment Disorder: Current Developments and Future Directions. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(14):2537. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142537>
 39. O'Donnell ML, Alkemade N, Creamer M, McFarlane AC, Silove D, Bryant RA, Felmingham K, Steel Z, Forbes D. A longitudinal study of adjustment disorder after trauma exposure. *Am. J. Psychiatry*. 2016;173:1231–1238. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010071>
 40. O'Donnell ML, Metcalf O, Watson L, Phelps A, Varker T. A Systematic Review of Psychological and

- Pharmacological Treatments for Adjustment Disorder in Adults.* *J. Trauma. Stress.* 2018;31:321–331. <https://doi.org/10.1002/jts.22295>
41. Perkonig A, Lorenz L, Maercker A. Prevalence and correlates of ICD-11 adjustment disorder: Findings from the Zurich Adjustment Disorder Study. *Int. J. Clin. Health Psychol.* 2018;18:209–217. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2018.05.001>
 42. Rehfeld JF. Cholecystokinin and the hormone concept. *Endocr Connect.* 2021;10(3):139–150. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0025>
 43. Rehfeld JF. Cholecystokinin — From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:47. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00047>
 44. Shemyakin MM, Ovchinnikov YA, Ivanov VT. Topochemical Investigations on Peptide Systems. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1969;8(7):492–499.
 45. Stahl S.M., Moore B.A. *Anxiety disorders: A guide for integrating psychopharmacology and psychotherapy.* Routledge/Taylor & Francis Group. 2013.
 46. VanElzaker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;113:3–18. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.014>
 47. Vanhoutte PM, Humphrey PP, Spedding M. X. International Union of Pharmacology recommendations for nomenclature of new receptor subtypes. *Pharmacol Rev.* 1996;48(1):1–2.
 48. World Health Organisation (WHO): *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical description and diagnostic guidelines (ICD-10).* Geneva: WHO; 1992.
 49. World Health Organization. *World Health Organization International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th ed.* World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2004.
 50. Zelviene P, Kazlauskas E, Eimontas J, Maercker A. Adjustment disorder: Empirical study of a new diagnostic concept for ICD-11 in the general population in Lithuania. *Eur. Psychiatry.* 2017;40:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.06.009>

Сведения об авторах

Караваева Татьяна Артуровна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России (Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3); профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9); профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2); ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68). E-mail: tania_kar@mail.ru

Крупицкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, директор Института аддиктологии НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева Минздрава России, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8). E-mail: krueator@gmail.com

Барин Алексей Николаевич — к.м.н., заведующий кафедрой неврологии и психотерапии Медицинской Академии, главный специалист по направлению неврология АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва, Россия; e-mail: mmom-mc@mail.ru

Коллик Лариса Геннадьевна — д.б.н., профессор РАН, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва, Балтийская, 8). E-mail: kolik_lg@academpharm.ru

Ищенко Константин Альбертович — к.м.н., врач-кардиолог, ведущий медицинский эксперт АО «Валента Фарм», (г. Москва, ул. Рябиновая 26 строение 10). E-mail: Konstantin.Ischenko@valentapharm.com

Хачева Кристина Константиновна — врач-невролог, медицинский эксперт АО «Валента Фарм». E-mail: Kristina.Khacheva@valentapharm.com

Поступила 10.10.2024

Received 10.10.2024

Принята в печать 18.11.2024

Accepted 18.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Ангедония в структуре постковидного синдрома у пациентов психиатрического стационара: вероятная роль ожирения, системного воспаления, сосудистой дисрегуляции и общетерапевтической коморбидности

Лутова Н.Б.¹, Незнанов Н.Г.^{1,2}, Шабельник А.В.¹, Герасимчук Е.С.¹, Бочарова М.О.^{1,3}, Сорокин М.Ю.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Россия

³Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

Оригинальная статья

Резюме. COVID-19 стал причиной не только острых, но и отсроченных нейропсихиатрических нарушений. Высоковероятным проявлением последних может быть физическая ангедония, поскольку этот транснозологический психопатологический феномен связывают с нарушением метаболических и нейровоспалительных процессов. **Цель.** Выявить распространённость физической ангедонии в структуре клиники постковидного синдрома и оценить связь данного транснозологического психопатологического симптома с сопутствующей соматической отягощённостью, тяжестью перенесённой инфекции и временем, прошедшим после заболевания. **Материал и методы.** У 48 пациентов психиатрического стационара с тяжёлыми психическими расстройствами оценили распространённость острых и отсроченных нейропсихиатрических симптомов в зависимости от анамнеза перенесённого COVID-19. Количественное и качественное измерение общетерапевтической коморбидности проводили по самоотчёту о числе одновременно присутствующих групп хронических заболеваний, а также объективно оценивали выраженность ожирения — по индексу массы тела, дисрегуляцию сосудистого тонуса — по вариабельности артериального давления, системное воспаление по — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и тромбоцитарно-лимфоцитарному соотношению (PLR). Физическую ангедонию выявляли с помощью русскоязычной версии пересмотренной шкалы физической ангедонии (RPAS). **Результаты.** Подтверждена ассоциация между тяжестью перенесённого COVID-19 и выраженностью ангедонии, как вероятного элемента постковидного синдрома. Суммарная общетерапевтическая отягощённость стала наиболее важным предиктором острых и отсроченных нейропсихиатрических нарушений на фоне COVID-19. В развитии поздних нарушений после коронавирусной инфекции была показана вероятная роль метаболического синдрома, системного воспаления и сосудистого тонуса. **Заключение.** Продемонстрирована важная роль общетерапевтической отягощённости, в том числе ожирения, сосудистой дисрегуляции и системного воспаления, в развитии ангедонии у больных психическими расстройствами, перенесшими COVID-19.

Ключевые слова: long-COVID, индекс массы тела, дисрегуляция сосудистого тонуса, общая психопатология.

Информация об авторах

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

Незнанов Николай Григорьевич — e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

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

Герасимчук Екатерина Сергеевна — e-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6317-5778>

Бочарова Мария Олеговна — e-mail: mariia.bocharova@kcl.ac.uk, <https://orcid.org/0000-0002-2113-699X>

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

Как цитировать: 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. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2024; 58:4-2:100-110. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1031>.

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

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

© Лутова Н.Б., Незнанов Н.Г., Шабельник А.В., Герасимчук Е.С., Бочарова М.О., Сорокин М.Ю.



Конфликт интересов: Незнанов Н.Г.— главный редактор журнала, Лутова Н.Б. является членом редакционного совета.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Anhedonia in the structure of post-COVID syndrome in psychiatric inpatients: the probable role of obesity, systemic inflammation, vascular dysregulation and general therapeutic comorbidity

Natalia B. Lutova¹, Nikolai G. Neznanov^{1,2}, Anton V. Shabelnik¹, Ekaterina S. Gerasimchuk¹,

Maria O. Bocharova^{1,3}, Mikhail Yu. Sorokin¹

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

² I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ King's College London, London, United Kingdom

Research article

Summary. COVID-19 caused not only acute but also delayed neuropsychiatric disorders. A highly probable manifestation of the latter may be physical anhedonia, since this transnosological psychopathological phenomenon is associated with a violation of metabolic and neuroinflammatory processes. **The goal.** To identify the prevalence of physical anhedonia in the clinic of post-COVID syndrome and to assess the association of this transnosological psychopathological symptom with concomitant somatic burden, the severity of the SARS-CoV-2 infection and the time elapsed since the disease. **Materials and Methods.** The prevalence of acute and delayed neuropsychiatric symptoms was assessed in 48 psychiatric inpatients with severe mental disorders depending on the history of COVID-19. Quantitative and qualitative assessment was carried out by self-reporting on the number of simultaneously present groups of chronic diseases, and the severity of obesity was objectively assessed—by body mass index, dysregulation of vascular tone—by blood pressure variability, systemic inflammation—by sed rate and platelet-lymphocyte ratio (PLR). Physical anhedonia was detected using the Russian-language version of the Revised physical anhedonia scale (RPAS). **Results.** The association between the severity of COVID-19 and the severity of anhedonia, as a probable component of post-COVID syndrome, was confirmed. The total general therapeutic burden was the most important predictor of acute and delayed neuropsychiatric symptoms against the background of COVID-19. The probable role of metabolic syndrome, systemic inflammation and vascular tone was shown in the development of late disorders after coronavirus infection. **Conclusion.** The role of general therapeutic burden (including obesity, vascular dysregulation and systemic inflammation) in the development of anhedonia in patients with mental disorders who have had COVID-19 has been demonstrated.

Keywords: Post Acute COVID-19 Syndrome, Body Mass Index, Vasoplegia, Psychopathology.

Information about the authors

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

Nikolai G. Neznanov — e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

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

Ekaterina S. Gerasimchuk — e-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6317-5778>

Maria O. Bocharova — e-mail: mariia.bocharova@kcl.ac.uk, <https://orcid.org/0000-0002-2113-699X>

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

To cite this article: 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. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:100-110. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1031>. (In Russ.)

Conflict of interest: Nikolay G. Neznanov — Editor in Chief, Natalia B. Lutova — member of the editorial board.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution “V.M. Bekhterev’ National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2026. (XSOZ 2024 0012).

Пандемия COVID-19 стала крупнейшим вызовом для мирового здравоохранения за последнее столетие. Первоначально внимание медицинских работников и исследователей было сосредоточено на респираторных и системных осложнениях болезни, однако, по мере углубления знаний об инфекции стало очевидным, что последствия COVID-19 выходят за пределы острой фазы заболевания [22]. Наряду с респираторными и кардиоваскулярными осложнениями известно и о долгосрочном влиянии COVID-19 на центральную нервную систему [24]. В частности, есть сведения, что инфекция, перенесённая в более тяжёлой форме, а также отсутствие вакцинации против COVID-19 ассоциированы с повышенным риском заболевания тяжёлыми психическими расстройствами и депрессией [30]. Спустя полтора года после официального окончания пандемии, закреплённого заявлением Всемирной организации здравоохранения от 5 мая 2023 года [28], остаётся неразрешённым ряд вопросов, связанных и отсроченными эффектами пандемии на неврологический и психический статус перенесших инфицирование SARS-CoV-2 лиц.

Кроме нозологически очерченных психических расстройств, развивающихся на фоне распространения новой коронавирусной инфекции [8], весьма численность пациентов, сталкивающихся с постковидным синдромом. По данным литературы, она может превышать 65 миллионов человек, причём ожидаемая представленность симптомов выше в подгруппах лиц, госпитализировавшихся в связи с тяжестью инфекционного процесса [9,16]. Требующим исследования остаётся вопрос продолжительности отсроченных симптомов коронавирусной инфекции, который только по прошествии времени начинают быть доступными оценке и изучению.

По литературным данным, в структуре постковидного синдрома принято выделять широкий спектр разнородных симптомов: утомляемость, «туман в голове», головные боли, когнитивные нарушения, бессонницу, нарушения настроения, обоняния и вкуса, миалгии и сенсомоторные нарушения, а также расстройства работы автономной нервной системы [29], которые могут сохраняться в течение длительного времени после острой фазы инфекционного процесса. При этом механизмы, лежащие в основе постковидного синдрома, до конца не ясны, и могут быть связаны с прямым нейротропным действием вируса, а также быть опосредованы иммунными реакциями, включая воспалительные процессы и сосудистые нарушения. Так, помимо микротромбоза и системного воспаления, один из механизмов, описанных в исследованиях, связан с сосудистой гипертензией, вызванной взаимодействием s-белка SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензинпревращающего фермента [10]. Такое изменение артериального давления, в совокупности с противоположным синдромом — ортостатической гипотонии [5], вероятно, может приводить к сложной дисрегуляции сосудистого тонуса [14], провоцируя сенсомоторные

нарушения даже у физически подготовленных людей, страдающих постковидным синдромом [25]. Подтверждением этого предположения может служить серия клинических случаев у пациентов, перенесших вирусную инфекцию, где описано как ортостатическое снижение, так и повышение артериального давления [15].

Субъективно воспринимаемые психопатологические нарушения при коронавирусной инфекции остаются неспецифичны и могут в значительной степени определяться психоэмоциональными реакциями пациентов на саму ситуацию пандемии и факт заражения SARS-CoV-2 [19,20,27]. Наиболее изученными среди них являются тревога и депрессия, легко доступные для самоанализа и с помощью психометрических инструментов [11]. В то же время, эмоциональный статус и выраженность ангедонии в ситуации пандемии продемонстрировали важные ассоциации с нарушениями пищевого поведения [18]. Вероятно [17], ангедония может быть более специфичным, чем депрессия и тревога, психопатологическим нарушением при постковидном синдроме, являясь, тем не менее, транснозологическим феноменом [6], широко представленным как при психиатрических, так и неврологических заболеваниях [21]. Важно учитывать, что развитие ангедонии может быть связано с симптомами, ассоциированными с нарушением способности пациентов [1] к самоотчетам о самочувствии. Тем не менее, в настоящее время становятся доступны [2] валидные психометрические инструменты для оценки ангедонии, которая имеет важное значение для прогноза динамики и тяжести течения аффективных расстройств [3].

С клинической точки зрения как физические, так и социальные аспекты ангедонии представляют собой соответствующие элементы целостного гедонистического спектра. Чувствительность к физическим переживаниям представляется более подходящей для исследования отдалённых психоневрологических последствий COVID-19, поскольку межличностные отношения и участие в социальных мероприятиях в значительной степени зависят от психологических и культурных факторов, наличия или отсутствия инвалидности, связанной с диагнозом психического расстройства. Все они могут ограничивать социальную жизнь, несмотря на сохранную способность получать удовольствие. Таким образом, для настоящего пилотного исследования как первичная точка были выбраны проявления физической ангедонии. Проводили анализ её распространённости и возможных патофизиологических механизмов в структуре постковидного синдрома. Гипотезы исследования были следующими: 1) ассоциация ранних психоневрологических симптомов COVID-19 с физической ангедонией в рамках отставленных нарушений; 2) предположение о неравномерной представленности физической ангедонии среди поздних нарушений после COVID-19, ассоциированной с тяжестью течения инфекционного процесса и временем, прошедшим после заболевания; 3) предположение об участии биологических ме-

ханизмов в основе постковидных гедонистических нарушений.

Цель исследования: выявить распространённость физической ангедонии в структуре клиники постковидного синдрома (отсроченного COVID-19) и оценить связь данного транснозологического психопатологического симптома с сопутствующей соматической отягощённостью, тяжестью перенесенной инфекции и временем, прошедшим после заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 48 пациентов из доступной выборки отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, госпитализированные в связи с обострением психического состояния с февраля по март 2024 года. Критериями включения в исследование пациентов стали: наличие подписанного информированного согласия; возраст ≥ 18 лет; наличие установленного диагноза психического расстройства. Критерии невключения: наличие тяжёлого соматического, неврологического или психиатрического состояния, препятствующих выполнению необходимых в соответствии с дизайном исследования экспериментально-психологических методик.

Данные были собраны на основании добровольно заполненной пациентами индивидуальной регистрационной карты, одобренной к применению при экспертизе Независимым этическим комитетом указанного выше Центра (заключение ЭК-И-44/23, сентябрь 2023 года). Кроме социодемографических данных она включала способ оценки физической ангедонии (СОФА), валидированный ранее в русскоязычной популяции, в том числе среди лиц с психическими расстройствами, на основе переведённой оригинальной Пересмотренной шкалы физической ангедонии (RPAS, Charman L.J., Charman J.P., 1970–1980) [2].

Вероятными предикторами развития психопатологических нарушений в рамках острых и отсроченных осложнений COVID-19, проанализированными в выборке, кроме параметров течения острого периода инфекции и времени, прошедшего с момента инфекционного заболевания, стали вариабельность артериального давления, гематологический индекс системного воспаления, индекс массы тела и коморбидность с общетерапевтическими заболеваниями. Вариабельность артериального давления учитывали отдельно для систолического и диастолического как разницу между двумя измерениями — положение пациента стоя 3 минуты после положения лёжа 3 минуты. В качестве индекса системного воспаления было выбрано тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (PLR), продемонстрировавшее ранее прогностическую роль для длительности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов психиатрического стационара [7]. Также учитывали скорость оседания эритроцитов (СОЭ) как более традиционный показатель, широко при-

меняемый в повседневной клинической работе и подтвердивший свою чувствительность при оценке риска психопатологических нарушений на фоне COVID-19 [27]. Индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение квадрата роста пациента в сантиметрах к весу в килограммах был выбран вероятным предиктором в соответствии с данными о его роли как самостоятельного фактора риска развития психических расстройств, причём специфичного для разных возрастных групп [13].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи свободного программного обеспечения jamovi (Version 2.3). Распределение оценивалось визуальным методом, учитывая результаты критерия согласия Шапиро-Уилка. Центральные тенденции представляли средним арифметическим с указанием стандартного отклонения ($M[SD]$). На основании характера распределения выборки использовали параметрические критерии t-Стьюдента и Cohen's d (для порядковых шкал), r-Пирсона (для непрерывных переменных) или непараметрические критерии U-Манна-Уитни и бисериально-ранговая корреляция (r.b.c.) (для порядковых шкал), rho-Спирмена (для непрерывных переменных). Для оценки связи номинативных переменных применяли χ^2 -Пирсона и Cramer's V. Для определения итоговых моделей в регрессионных анализах применялся информационный критерий Акайке (AIC). В качестве коэффициента детерминации в логистических регрессионных моделях использовался псевдо R^2 -МакФаддена (R^2McF), значимость моделей определяли на основании χ^2 -Пирсона. Для оценки объяснённой дисперсии в линейных регрессионных моделях использовался истинный R^2 , значимость моделей оценивалась на основании критерия F-Фишера.

Результаты

Описание выборки. Среди обследованных пациентов были 16 мужчин и 32 женщины (33.3% и 66.7% соответственно), средний возраст ($M[SD]$) составил 32[11] года. Госпитализация была связана с расстройством шизофренического спектра (F2 МКБ-10) — у 33 человек (68.8%), аффективным расстройством F3 — у 7 человек (14.6%), расстройством личности или невротическим F4 и F6 — у 6 человек (12.5%), связанного с органическим поражением F0 — у 2 человек (4.2%). Инвалидность I группы была установлена ранее для одного человека (2.2%), II группы — для 9 человек (19.6%), III группы — для 2 (4.3%). Сопутствующие психическому расстройству общесоматические заболевания имел 31 пациент (64.6%), причём 13 человек (27.1%) сообщили о наличии двух и более хронических состояний. Нозологические группы сопутствующих расстройств были представлены неврологическими и кардиологическими заболеваниями — по 8 человек из выборки, гастроэнтерологическими, эндокринологическими, урологическими — по 7 человек, хроническими респираторными — у 5 человек. Средний показа-

тель индекса массы тела ИМТ в выборке составил 25.9[5.4], что соответствует избыточной массе тела. На момент исследования 30 респондентов сообщили о перенесённом и одновременно подтверждённом в прошлом по данным лабораторной диагностики или КТ-исследования COVID-19. Среди обследованных, 6 человек (33.3%) перенесли инфекционное заболевание год и менее назад, по 4 человека (22.2%) — 2, 3 и 4 года назад.

Нейропсихиатрические нарушения в остром периоде COVID-19. В остром периоде новой коронавирусной инфекции 15 человек (50.0% выборки) отмечали у себя нейропсихиатрические симптомы. Наиболее распространённой была аносмия — у 12 человек (40.0%), бессонница — у 3 человек (10.0%), реже встречались тревога — у 2 человек (6.7%), а также патологическая утомляемость и снижение настроения — по одному случаю каждый (3.3%). У 14 респондентов (46.7%) инфекционное заболевание длилось более недели, они составили подгруппу с «длительным течением COVID-19». Медианная длительность инфекционного процесса здесь составила 30 дней (мин. 7 дней, макс. 60 дней). Для проведения комплексной оценки влияния типов течения новой коронавирусной инфекции на психический статус пациентов психиатрического стационара в отсроченном периоде отдельно была проанализирована подгруппа «неблагоприятного течения COVID-19»: состоявшая из респондентов имеющих любой из критериев: «длительное течение COVID-19» и/или нейропсихиатрические симптомы в остром периоде новой коронавирусной инфекции — всего 24 человека (80.0%).

Вероятность развития нейропсихиатрических нарушений в остром периоде была на уровне тенденции ассоциирована с длительным течением инфекционного заболевания (Табл.1).

Другими факторами, ассоциированными с субъективным наличием нейропсихиатрических нарушений во время заболевания COVID-19 стали (Табл.2): количество групп заболеваний, коморбидных психическому расстройству (на уровне тенденции), повышенный уровень ИМТ (Cohen's $d=0.84$) и количество лет, прошедших после инфекционного заболевания (Cohen's $d=0.92$).

Множество предикторов были оценены в отношении субъективных нейропсихиатрических нарушений у обследованных пациентов при построении модели логистической регрессии (Табл.3). $R^2McF=0.34$; $AIC=37.4$; $\chi^2=14.0$; $df=4$; $p=0.01$.

Отсроченные психопатологические нарушения на примере физической ангедонии. Средний показатель физической ангедонии в исследованной выборке составил 19.9[9.8] балла и у 20 человек (41.7% респондентов) её выраженность превысила медианные значения по выборке (более 21 балла) — они составили подгруппу «высокого уровня ангедонии». Ожидаемым образом [23], «высокий уровень ангедонии» чаще ($\chi^2=4.99$; $df=1$; $p=0.03$; Cramer's $V=0.33$) демонстрировали мужчины (в 80.0% случаев), чем женщины (45.2% случаев). Однако, вероятность развития «высоко-

го уровня ангедонии» не была ассоциирована с каким-либо психиатрическим диагнозом, при этом на уровне тенденции была связана с фактом подтверждённого заболевания COVID-19 (U Манн-Уитни=210; $p=0.07$; $r.b.c.=0.27$), а также с неблагоприятным течением инфекционного заболевания (см. таб. 4). Фактором, ассоциированным с развитием выраженного уровня ангедонии, стало количество сопутствующих заболеваний у респондентов, где коморбидность с одной группой общетерапевтических хронических расстройств была чаще зафиксирована в подгруппе пациентов с выраженной ангедонией (Табл.4).

В зависимости от наличия физической ангедонии у респондентов были выявлены различия variability артериального давления. В подгруппе пациентов с выраженной ангедонией зафиксировано более значительное изменение систолического ($p=0.01$; Cohen's $d=-0.70$) и диастолического ($p=0.01$; Cohen's $d=-0.79$) артериального давления между двумя измерениями (Табл.5).

Линейное нарастание интенсивности ангедонии было зафиксировано у респондентов в зависимости от снижения неспецифического показателя воспаления СОЭ (Спирмен $\rho(\rho)=-0.36$; $p=0.01$), а также, на уровне тенденции, по мере снижения индекса массы тела респондентов (Пирсон $r=-0.24$; $p=0.06$).

Оценку множества предикторов для случаев выраженной ангедонии как варианта отсроченных неспецифических психопатологических феноменов у обследованных пациентов, перенесших COVID-19, провели при построении модели логистической регрессии (Табл.6). $R^2McF=0.12$; $AIC=63.6$; $\chi^2=7.55$; $df=2$; $p=0.02$.

Потенциальная роль системного воспаления. Ожидаемым по данным литературы являлся существенный вклад системного воспаления для формирования вариантов течения COVID-19. Эта гипотеза была прицельно протестирована в отношении развития интенсивных психопатологических нарушений на примере физической ангедонии в отсроченном периоде перенесённой новой коронавирусной инфекции у пациентов психиатрического стационара.

Стандартный показатель СОЭ не продемонстрировал здесь достаточной чувствительности ($p=0.17$) при сравнении подгрупп пациентов, не перенесших (Me=12.0мм/ч; мин.2.0; макс.34.0) и перенесших (Me=7.0мм/ч; мин.3.0; макс.36.0) подтверждённый лабораторно или инструментально COVID-19. Аналогично, не имел достаточной чувствительности индекс тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения PLR (Me=108.3 (мин.67.3; макс.262.0) и 110.6 (мин.54.6; макс.148.0) соответственно; $p=0.76$). Альтернативную модель оценки множества предикторов развития физической ангедонии различной выраженности с учётом системного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19, протестировали при построении линейной регрессии (Табл.7). $R^2=0.94$; $AIC=68.1$; $F=10.4$; $df=6(4)$; $p=0.02$.

Таблица 1. Связь наличия нейропсихиатрических симптомов с длительностью течения COVID-19
Table 1. Connection between the presence of neuropsychiatric symptoms and the length of COVID-19

Длительность течения COVID-19	Нейропсихиатрические симптомы при COVID-19		Уровень значимости
	Есть	Нет	
Менее 7 дней	6	10	$\chi^2=3.45$; $df=1$; $p=0.06$; Cramer's $V=0.34$
Более 7 дней	10	4	
Всего	16	14	

Таблица 2. Связь количества сопутствующих соматических заболеваний, индекса массы тела и количества лет, прошедших после острой фазы COVID-19
Table 2. Connection between the number of concurrent somatic conditions, body-mass index, and the number of years left after the acute phase of COVID-19

Параметр сравнения	Нейропсихиатрические симптомы при COVID-19	N	Среднее	Медиана	SD	Уровень значимости
Количество групп сопутств. заболеваний	да	16	1.69	1.00	1.35	p=0.06
	нет	14	1.00	1.00	0.96	
Индекс массы тела BMI	да	16	27.12	27.90	5.27	p=0.02
	нет	14	23.39	22.35	3.28	
Лет после COVID-19	да	11	2.73	3.00	1.19	p=0.04
	нет	7	1.71	1.00	0.95	

Таблица 3. Предикторы наличия субъективных нейропсихиатрических симптомов по данным логистического регрессионного анализа
Table 3. Predictors for the presence of neuropsychiatric symptoms according the logistic regression analyses

Предиктор	Оценка	95% доверит. интервал		SE	Z	p	Отношение шансов
		Верхняя	Нижняя				
Константа	-10.527	-2.116	-18.9370	4.29	2.45	0.014	2.68e-5
ИМТ	0.305	0.588	0.0226	0.14	2.12	0.034	1.36
Коморбидность:							
1 заболевание — нет	3.083	6.142	0.0244	1.56	1.98	0.048	21.83
≥2 заболевания — нет	3.012	5.956	0.0678	1.50	2.01	0.045	20.33
Длительное течение COVID-19: да — нет	1.846	3.949	-0.2579	1.07	1.72	0.085	6.33

Примечание: выделены подчёркиванием опорные уровни предикторов логистической регрессии.
 Footnote: the reference levels of the logistic regression predictors are highlighted.

Таблица 4. Связь неблагоприятного течения COVID-19 и количества сопутствующих психическому соматических заболеваний с выраженностью физической ангедонии
Table 4. Connection between adverse course of COVID-19, the number of concurrent somatic conditions and the intensity of physical anhedonia

Ангедония RPAS	Количество сопутствующих групп заболеваний						Неблагоприятное течение COVID-19	
	0	1	2	3	4	5	Да	Нет
≥ 21 балла	5	10	1	2	1	1	13	7
≤ 20 баллов	12	8	8	0	0	0	11	17
Всего, чел	17	18	9	2	1	1	24	24
Уровень значимости	p=0.04; Cramer's V=0.49						p=0.08; Cramer's V=0.25	

Таблица 5. Связь физической ангедонии с вариабельностью систолического и диастолического артериального давления
Table 5. Connection of physical anhedonia with difference of systolic and diastolic blood pressure

Разница показателей артериального давления между двумя измерениями	Ангедония RPAS	Систолическое	Диастолическое
Среднее значение в подгруппе	да	-7.10	1.55
	нет	-0.179	9.00
Стандартное отклонение в подгруппе	да	9.70	9.69
	нет	10.0	9.24

Таблица 6. Предикторы выраженной физической ангедонии на основании логистического регрессионного анализа
Table 6. Predictors of the high physical anhedonia level according logistic regression analyses

Предиктор	Оценка	95% доверит. интервал		SE	Z	p	Отношение шансов
		Нижняя	Верхняя				
Константа	0.155	-0.856	1.1659	0.52	0.301	0.764	1.168
Количество групп сопутствующих заболеваний	-0.717	-1.393	-0.0420	0.35	-2.082	0.037	0.48
Заболевание COVID-19: Да — Нет	1.587	0.159	3.0159	0.73	2.177	0.029	4.890

Таблица 7. Результаты линейного регрессионного анализа предикторов интенсивности физической ангедонии
Table 7. Results of lineal regression analysis for predictors of the physical anhedonia intensity

Предиктор	T	SE	95% доверит. интервал		t	p
			Нижний	Верхний		
Константа ^a	75.4607	13.415	38.214	112.708	5.625	0.005
Вариабельность систолического артериального давления	1.0975	0.274	0.335	1.860	3.998	0.016
Индекс массы тела	-2.3140	0.506	-3.719	-0.909	-4.573	0.010
Тяжесть течения COVID-19: Благоприятное — Неблагоприятное	-9.4789	2.739	-17.085	-1.873	-3.460	0.026
Количество групп сопутствующих заболеваний	7.0977	2.015	1.503	12.692	3.523	0.024
Длительность течения COVID-19 (дни)	-0.0531	0.148	-0.464	0.358	-0.359	0.738
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (PLR)	0.0477	0.114	-0.268	0.363	0.419	0.697

Обсуждение

Результаты исследования, в соответствии с ретроспективными оценками пациентов, имеющих тяжёлые психические расстройства и перенесших COVID-19, показали высокую распространённость у них нейропсихиатрических нарушений в остром периоде инфекционного заболевания, достигавшую 50%. Встречаемость нарушений обоняния и бессонницы, как наиболее частых в исследованной выборке симптомов, согласуется с существующими литературными данными, об их высокой распространённости как в острой, так и в отсроченной фазах заболевания [12]. При этом в группу неблагоприятного течения, выделенную нами среди пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию по критерию длительного или осложнённого нейропсихиатрическими нарушениями течения COVID-19, вошли 80% участников работы. Это указывает на риски более тяжёлой клинической картины инфекционных процессов среди пациентов, страдающих тяжёлыми психическими расстройствами [26], которые подтверждаются как оригинальными исследованиями, так и экспертными оценками [4]. Однако, первая гипотеза проведённого исследования об ассоциации острых и отсроченных нейропсихиатрических симптомов нашла лишь косвенное подтверждение.

Достоверная и сильная связь была обнаружена между нейропсихиатрическими симптомами новой коронавирусной инфекции и индексом массы тела, что может отражать системные изменения, связанные с метаболическим статусом, не ограничивающиеся только его влиянием на мозговую активность и нейровоспаление. Например, известно, что аффективный статус и ангедония сочетанно являлись факторами изменения пищевого поведения в период пандемии [18]. Наряду с числом общетерапевтических коморбидных состояний, также известно, что ожирение является одним из факторов предрасположения к воспалительным процессам в организме, включающим и центральную нервную систему [23]. Тем не менее, в рамках тестирования первой гипотезы, прямой ассоциации острых нейропсихиатрических нарушений на фоне COVID-19 и физической ангедонии как варианта отсроченного симптома в структуре постковидного синдрома выявлено не было. В то же время, интересна связь между субъективной оценкой нейропсихиатрических нарушений в остром периоде инфекции и количеством лет, прошедших после инфицирования SARS-CoV-2. Хотя она не нашла подтверждения в модели регрессии, с одной стороны, указанная закономерность демонстрирует незначительное влияние эффекта забывания на самоотчёты пациентов об их психическом состоянии на фоне инфекционного заболевания. С другой стороны, эта находка косвенно поддерживает выдвинутую гипотезу об ассоциации нейропсихиатрических симптомов в остром и отсроченном периодах COVID-19, где субъективное их восприятие во втором случае

может быть опосредовано постковидным синдромом с воспринимаемой в его структуре физической ангедонией.

Главное предположение о неравномерной представленности физической ангедонии в зависимости от статуса пациентов по перенесённому COVID-19 было подтверждено: инфицированные коронавирусом пациенты в 1,6 раза чаще испытывали физическую ангедонию в отсроченном периоде. Важной закономерностью стало отсутствие ассоциации уровня физической ангедонии с конкретными психиатрическими диагнозами, что подтверждает ее неспецифичность и транснозологичность в контексте отсроченных последствий COVID-19. При этом предварительные данные о роли системного воспаления или метаболического синдрома не нашли подтверждения при качественном прогнозе ангедонии (наличие/отсутствие) в модели логистической регрессии. Напротив, парадоксальные результаты были получены для значимого предиктора — количества коморбидных общетерапевтических состояний: их меньшее число повышало шансы развития выраженной физической ангедонии. Это может указывать на сложную нелинейную зависимость между количеством коморбидных состояний, психического расстройства и сопутствующего развития психопатологических симптомов на фоне COVID-19. Вероятно, ключевыми детерминантами психопатологии в постковидный период могут являться не столько острые симптомы коронавирусной инфекции, сколько скрытые или латентные изменения в сосудистой и иммунной системах, нарушения в которых проявляются у клинических реконвалесцентов спустя некоторое время. Это определяет необходимость дальнейших исследований с длительным наблюдением за динамикой психопатологических нарушений у перенесших COVID-19 пациентов и требует учёта большого числа вероятных предикторов, что в свою очередь определяет существенно большие размеры исследуемых выборок респондентов. Предварительными направлениями для формулировки будущих тестируемых гипотез о факторах развития постковидных психопатологических нарушений могут стать данные последней из полученных в представленном исследовании моделей регрессии.

Линейная закономерность увеличения физической ангедонии у респондентов не включала длительность течения COVID-19 и показателя системного воспаления, но учитывала в прогнозе композитный показатель «неблагоприятного течения»: наличие либо нейропсихиатрических нарушений в остром периоде, либо категориальной переменной «течение инфекции более 7 дней». Это косвенно подчёркивает важность интенсивности инфекционного процесса в развитии психопатологических нарушений постковидного синдрома. Выраженность ожирения, продемонстрировавшая вопреки ожиданиям отрицательную связь с физической ангедонией в отсроченном периоде после перенесённого COVID-19, вероятно отра-

жала эффект искажённой выборки исследования. По данным литературы известно, что высокий индекс массы тела может быть самостоятельным фактором риска психических нарушений у более возрастных лиц и не иметь негативного влияния в подгруппе молодых респондентов [13]. Средний возраст обследованной нами выборки составил 32 года. При этом, каждое дополнительное коморбидное общетерапевтическое состояние, линейно прогнозировало интенсивность ангедонии, что приближало наблюдаемую закономерность к имевшейся для острых нейропсихиатрических нарушений. Перспективным направлением изучения биологических механизмов в основе постковидных гедонистических нарушений является также выявленная возможность прогнозировать интенсивность физической ангедонии у пациентов психиатрического стационара с неблагоприятным течением COVID-19 в анамнезе по вариабельности систолического артериального давления.

Ограничения исследования. Отнесение пациента к подгруппе перенесших COVID-19 проводилось при условии лабораторного подтверждения заболевания, таким образом, группа сравнения вероятно включала респондентов с бессимптомным течением коронавирусной инфекции, а также возможными ложноотрицательными результатами лабораторной диагностики инфекционного заболевания. Обследованная выборка была небольшой и включала пациентов психиатрического стационара, госпитализированных в связи обострением психического состояния. Известно [6], что ангедония в структуре большого числа психических расстройств занимает значимое место и, таким образом, ее выраженность отражает не только феномен постковидных психопатологиче-

ских нарушений, но и клинику основного психического расстройства обследованных пациентов. В исследовании также не учитывали данные о возможном «конституциональном» типе ангедонии [1], ее консумматорном и антиципаторном вариантах, а также социальную ангедонию. Тем не менее, оценка физической ангедонии как потенциального элементарного компонента нейропсихиатрических нарушений в зависимости от анамнеза перенесённого COVID-19 является новым взглядом на общую психопатологию постковидного синдрома. Это открывает перспективы для ожидаемых разработок симптом-ориентированных [29] терапевтических интервенций при постковидном синдроме.

Заключение. Результаты исследования показали присутствие ангедонии среди поздних нарушений после перенесенной коронавирусной инфекции. Были выявлены ассоциации между тяжестью перенесенного COVID-19 и выраженностью ангедонии, что позволяет рассматривать её как часть отставленных нейропсихиатрических нарушений, возникающих в результате перенесённой инфекции. Результаты исследования продемонстрировали системное влияние соматических факторов на развитие ранних и отсроченных нейропсихиатрических симптомов новой коронавирусной инфекции у пациентов психиатрического стационара. Важными предикторами являлись общетерапевтическая отягощённость и, в частности, ожирение, системные воспалительные реакции и сосудистая дисрегуляция. Полученные данные являются пилотными и требуют тестирования на больших выборках при условии длительного наблюдения за катамнезом пациентов с двойным диагнозом психического расстройства и COVID-19.

Литература / References

1. Крылов В.И. Ангедония при расстройствах аффективного и шизофренического спектра: психопатологические особенности, диагностическое и прогностическое значение. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2014;1:28–33. Krylov VI. Anhedonia affective and schizophrenia spectrum disorders: psychopathological features, diagnostic and prognostic value. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2014;1:28–33. (In Russ.).
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. <https://doi.org/10.62202/2075-1761-2024-26-4-25-34>. (In Russ.).
3. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Ангедония как базовый синдром и мишень для терапевтического воздействия при депрессивном расстройстве. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;(3):10-18. Mazo GE, Kibitov AO. Anhedonia as a basic syndrome and a target for treatment for depressive disorder. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(3):10-18. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-3-10-18>. (In Russ.).
4. Менделевич В.Д., Гатин Ф.Ф., Хамитов Р.Р. Чему эпидемия COVID-19 научила психиатров? *Неврологический вестник*. 2023;(4):5-13. Mendelevich VD, Gatin FF, Khamitov RR. What did the COVID-19 epidemic learn psychiatrists? *Nevrologicheskij vestnik*. 2023;(4):5-13. <https://doi.org/10.17816/nb117637> (In Russ.).
5. Менделевич Е.Г., Сайфеева А.А., Курбанов А.И. COVID-19-ассоциированный синдром ортостатической гипотензии: прямые и опосредованные механизмы развития. *Неврологический вестник*. 2021;(3):64-70.

- Mendelevich EG, Saifeeva AA, Kurbanov AI. COVID-19-associated orthostatic hypotension syndrome: direct and indirect mechanisms of development. *Nevrologicheskij vestnik*. 2021;(3):64-70. <https://doi.org/10.17816/nb81629> (In Russ.).
6. Менделевич В.Д. Понять ангедонию: от традиционного к феноменологическому анализу явления. *Неврологический вестник*. 2021;(3):44-50. Mendelevich VD. Understanding of anhedonia: from traditional to phenomenological analysis of the phenomena. *Nevrologicheskij vestnik*. 2021;(3):44-50. <https://doi.org/10.17816/nb78185>. (In Russ.).
 7. Незнанов Н.Г., Лиманкин О.В., Шабельник А.В., Азарова Л.А., Лутова Н.Б., Бочарова М.О., Сорокин М.Ю. Фактор психофармакотерапии в вариантах течения COVID-19 у пациентов психиатрического стационара. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(2):79-88. Neznanov NG, Limankin OV, Shabelnik AV, Azarova LA, Lutova NB, Bocharova MO, Sorokin MYu. Psychopharmacotherapy factor in the variants of COVID-19 course in psychiatric inpatients. *Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2024;58(2):79-88. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-856>. (In Russ.).
 8. Незнанов Н.Г., Сорокин М.Ю., Скрипов В.С., Есина К.М. Эпидемиология психических расстройств как маркер психиатрических факторов пандемии COVID-19. *Российский психиатрический журнал*. 2023;(1):4-13. Neznanov NG, Sorokin MYu, Skripov VS, Esina KM. Epidemiology of mental disorders as a marker of psychiatric factors of the COVID-19 pandemic. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2023;(1):4-13. (In Russ.).
 9. Сорокин М.Ю. Аффективные и когнитивные симптомы у перенесших COVID-19 пациентов: организационные выводы об оказании психиатрической помощи в периоды пандемии и по её окончании. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27):117-127. Sorokin MYu. Affective and cognitive symptoms in COVID-19 survivors: implications for organization of psychiatric services in the post pandemic and within pandemic period. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2022;3(27):117-127. (In Russ.).
 10. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci*. 2022;21(3):77. <https://doi.org/10.31083/j.jin2103077>.
 11. AlJameel AH, AlSaleh LS, Bawazir NH, AlOmair AS, Almalki SA. How Mental Health Correlates with Subjective Oral Health Status: A Cross-Sectional Study among a Group of University Students. *Niger J Clin Pract*. 2023;26(11):1716-1722. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_330_23
 12. AlShakhs A, Almomen A, AlYaeesh I, et al. The Association of Smell and Taste Dysfunction with COVID19, And Their Functional Impacts. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 2):2847-2852. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02330-w>
 13. Amin V, Flores CA, 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>
 14. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know?. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(11):156. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110156>
 15. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63-e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
 16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
 17. 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>
 18. Fleischer E, Landaeta-Díaz L, González-Medina G, Horovitz O. Anxiety, anhedonia, and related food consumption in Israelis populations: An online cross-sectional study two years since the outbreak of COVID-19. *Heliyon*. 2023;9(6):e17211. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17211>
 19. Gomzyakova N, Palchikova E, Tumova M, Kasyanov E, Sorokin M. Association of Anxiety and Depression with Objective and Subjective Cognitive Decline in Outpatient Healthcare Consumers with COVID-19: A Cross-Sectional Study. *Consort Psychiatr*. 2022;3(3):45-55. <https://doi.org/10.17816/CP189>
 20. Gouraud C, Bottemanne H, Lahlou-Laforêt K, et al. Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry*. 2021;12:725861. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.725861>
 21. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(8):470-484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
 22. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci*. 2022;18(12):4768-4780. <https://doi.org/10.7150/ijbs.75056>.
 23. Ly M, Yu GZ, Mian A, et al. Neuroinflammation: A Modifiable Pathway Linking Obesity, Alzheimer's disease, and Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023;31(10):853-866. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.06.001>.

24. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron*. 2022;110(21):3484-3496. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006>.
25. Moustafa IM, Ahbouch A, Kader RP, Shousha TM, Alrahoimi A. A Comparison of Sensorimotor Integration and Motor Fitness Components between Collegiate Athletes with and without Long COVID: A Cross-Sectional Study with Pair-Matched Controls. *J Clin Med*. 2024;13(9):2469. <https://doi.org/10.3390/jcm13092469>.
26. Seon JY, Kim S, Hong M, Lim MK, Oh IH. Risk of COVID-19 diagnosis and death in patients with mental illness: a cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021;30:e68. <https://doi.org/10.1017/S2045796021000597>.
27. Sorokin M, Markin K, Kibitov A, Palchikova E, Zubova E. The Mind-Body Problem in the Context of Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Alpha Psychiatry*. 2023;24(6):257-260. <https://doi.org/10.5152/alphapsychiatry.2023.231178>.
28. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [who.int]. who; 2024. Available: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
29. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221076890. <https://doi.org/10.1177/20406223221076890>.
30. Walker VM, Patalay P, Cuitun Coronado JJ, et al. COVID-19 and Mental Illnesses in Vaccinated and Unvaccinated People. *JAMA Psychiatry*. 2024:e242339. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2339>.

Сведения об авторах

Лутова Наталия Борисовна — д.м.н., руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 920191, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: lutova@mail.ru

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 920191, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: spbinst@bekhterev.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. E-mail: dr.shabelnik.psy@mail.ru

Герасимчук Екатерина Сергеевна — младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 920191, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru

Бочарова Мария Олеговна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; исследователь, Королевский колледж Лондона, Великобритания. E-mail: maria.bocharova@kcl.ac.uk

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. E-mail: m.sorokin@list.ru

Поступила 06.09.2024

Received 06.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Изучение факторов риска развития остеопороза при длительном приеме антиконвульсантов: промежуточные результаты

Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Шова Н.И., Касьянов Е.Д., Лукина Л.В., Михайлов В.А., Мазо Г.Э.

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

Оригинальная статья

Резюме. Механизмы воздействия антиконвульсантов на костный метаболизм изучены недостаточно, что также определяет актуальность исследований факторов, значимо влияющих на развитие остеопороза, у пациентов с длительным приемом противосудорожных препаратов. Цель исследования: изучить влияние модифицируемых и немодифицируемых риск-факторов остеопороза на изменение минеральной плотности костной ткани при длительном приеме антиконвульсантов. Материалы и методы: обследовано 100 взрослых пациентов с приемом антиконвульсантов более 12 месяцев и 58 здоровых добровольцев. Проведено клиническое обследование с оценкой факторов, влияющих на костный обмен, и денситометрическое исследование с помощью компьютерной томографии в трех точках (L1, L2 и шейки бедра). Результаты. По данным КТ-денситометрии, в обеих исследуемых группах у большинства участников выявлены изменения минеральной плотности костной ткани. Результаты анализа влияния риск-факторов остеопороза на показатели минеральной плотности костной ткани, показали, что наличие переломов в анамнезе и низкий уровень двигательной активности увеличивают риск развития остеопороза у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов ($p(\chi^2) < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований факторов, влияющих на костный метаболизм и разработки комплекса профилактических мероприятий для предупреждения развития остеопороза.

Ключевые слова: антиконвульсант-индуцированный остеопороз, остеопороз, антиконвульсанты, минеральная плотность костной ткани, костный метаболизм, риск-факторы остеопороза, денситометрия.

Информация об авторах

Сивакова Наталия Александровна — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Абрамова Ирина Викторовна — e-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>

Трухина Ирина Юрьевна — e-mail: ish080298@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-4721-1977>

Рыбасова Варвара Павловна — e-mail: varvara-rybasova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>

Шова Наталья Игоревна — e-mail: shova_natalia92@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>

Касьянов Евгений Дмитриевич — e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Лукина Лариса Викторовна — e-mail: larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Михайлов Владимир Алексеевич — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Мазо Галина Элевна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

Как цитировать: Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Шова Н.И., Касьянов Е.Д., Лукина Л.В., Михайлов В.А., Мазо Г.Э. Изучение факторов риска развития остеопороза при длительном приеме антиконвульсантов: промежуточные результаты кросс-секционного исследования. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2024; 58:4-2:111-122. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1009>.

Конфликт интересов: В.А. Михайлов — заместитель главного редактора, Г.Э. Мазо — член редакционной коллегии. Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке РФФ в рамках научного проекта № 23-25-00104, <https://rscf.ru/project/23-25-00104/>»

The study of risk factors for osteoporosis with prolonged use of anticonvulsants: intermediate results

Natalia A. Sivakova, Irina V. Abramova, Irina Yu. Trukhina, Varvara P. Rybasova, Natalia I. Shova, Evgeny D. Kasyanov, Larisa V. Lukina, Vladimir A. Mikhailov, Galina E. Mazo
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
Saint-Petersburg, Russia

Research article

Summary. The mechanisms of anticonvulsant effects on bone metabolism are not studied sufficiently. This determines the relevance of research on factors that influence the development of osteoporosis in patients taking long-term anticonvulsants. **The aim** of the study to evaluate the effect of modifiable and non-modifiable osteoporosis risk factors on changes in bone mineral density during long-term therapy with anticonvulsants. **Materials and methods.** The study included 100 adult patients receiving anticonvulsants for more than 12 months and 58 healthy volunteers. All participants underwent a clinical screening with assessment of factors affecting bone metabolism and a densitometric study using quantitative computed tomography at three points (L1, L2 and femoral neck). **Results.** CT-densitometry results showed decrease bone mineral density in the most part of the participants in both study groups. According to the data of the analysis of the influence of osteoporosis risk factors on bone mineral density values, it was found that the presence of fractures in the anamnesis and low level of motor activity increased the risk of osteoporosis development in patients taking long-term anticonvulsants ($p(\chi^2) < 0.001$). **Conclusion.** The results of the study confirm the importance of continuing research on factors affecting bone metabolism and developing a set of preventive measures to prevent the development of osteoporosis.

Key words: anticonvulsant-induced osteoporosis, osteoporosis, anticonvulsants, bone mineral density, bone metabolism, osteoporosis risk factors, densitometry

Information about the authors

Natalia A. Sivakova* — e-mail: dr.sivakovan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Irina V. Abramova — e-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-4102-0725>

Irina Yu. Trukhina — e-mail: olyabolshunova12@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-6731-5910>

Varvara P. Rybasova — e-mail: varvara-rybasova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-7692-7051>

Natalia I. Shova — e-mail: shova_natalia92@outlook.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>

Evgeny D. Kasyanov — e-mail: ohkasyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Larisa V. Lukina — e-mail: larisalu@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Vladimir A. Mikhailov — e-mail: vladmikh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Sivakova NA, Abramova IV, Trukhina IYu, Rybasova VP, Shova NI, Kasyanov ED, Lukina LV, Mikhailov VA, Mazo GE. Study of risk factors for osteoporosis with prolonged use of anticonvulsants: intermediate results. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:111-122. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1009>. (In Russ.)

Conflict of interest: V.A. Mikhailov — deputy chief editor, G.E. Mazo — member of editorial team. Supported by Russian Science Foundation № 23-25-00104, <https://rscf.ru/en/project/23-25-00104/>

Остеопороз представляет собой многофакторное метаболическое заболевание, при котором снижается уровень минеральной плотности костной ткани и изменяется ее микроархитектоника, что приводит к повышенному риску переломов костей [12]. Согласно данным Международного фонда остеопороза, количество людей с выявленным остеопорозом составляет около 200 миллионов человек во всем мире [19], к 2050 году количество остеопоротических переломов может увеличиться на 310 % у мужчин и на 240 % — у женщин [3]. В Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн. человек (10% населения страны), еще у 20 млн. диагностирована остеопения. Ежегодная частота переломов бедренной кости составляет 105,9 на 100 000 населения,

переломы дистального отдела предплечья случаются у 426,2 человек на 100 000 населения¹.

На развитие остеопороза влияют как немодифицируемые, так и модифицируемые факторы. Немодифицируемые факторы остеопороза, которые невозможно произвольно скорректировать, включают пол (женщины имеют более высокий риск), возраст (пожилые люди более подвержены), генетическая предрасположенность (семейная история остеопороза) и расовая принадлежность (например, афроамериканцы имеют более высокие показатели МПКТ, чем европейцы, а белые, неиспаноговорящие женщины наиболее под-

¹ Ярмолинская М.И. Постменопаузальный остеопороз: клиника, диагностика, профилактика, лечение. Учебное пособие. СПб., 2014. 60 с

вержены риску развития остеопороза) [15]. Модифицируемые факторы риска остеопороза зависят от образа жизни и поддаются коррекции. К ним относятся дефицит витамина D, недостаточное потребление кальция, избыточное потребление фосфатов, недостаток физической активности, излишняя механическая нагрузка, длительный прием лекарственных средств, химиотерапия, хирургическая или нехирургическая менопауза до 45 лет, а также состояния, такие как хронический стресс, недостаточный вес и вредные привычки, включая курение и употребление алкоголя [9].

Вторичный, в частности лекарственно-индуцированный, остеопороз является частым осложнением длительного приема таких препаратов как антиконвульсанты, глюкокортикоиды, антидепрессанты [1, 18].

Антиконвульсанты широко применяются в клинической практике при различных заболеваниях психоневрологического профиля. Наиболее часто встречаемыми нежелательными эффектами антиконвульсантов, которые учитываются врачом при выборе противосудорожной терапии, являются косметические эффекты (алопеция и увеличение веса) [17], психопатологические расстройства [16], негативное влияние на функцию деторождения [21]. На фоне таких выраженных нежелательных побочных явлений, влияние на минеральную плотность костной ткани не вызывает должной терапевтической настороженности.

Основная цель приема антиконвульсантов — контроль эпилептических приступов, что является определяющим фактором при выборе препарата. У больных эпилепсией риск травматизации выше в 4-6 раз, в сравнении с общей популяцией [13]. В связи с чем, снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с эпилепсией влечет за собой крайне высокий риск переломов, следовательно, повышается инвалидизация и увеличивается финансово-экономическая нагрузка на систему здравоохранения. Так как эпилепсия может развиваться в любом возрасте, следовательно, необходимость длительного приема антиконвульсантов детьми, молодыми людьми и пациентами среднего возраста значительно увеличивает риск развития антиконвульсант-индуцированного остеопороза у трудоспособных пациентов и социально-экономическое бремя болезни.

Учитывая все эти факторы, можно разработать стратегию профилактики остеопороза у пациентов, которые длительное время принимают противосудорожные препараты.

Несмотря на то, что имеются данные, описывающие связь изменений костного и минерального обмена у пациентов с длительной противосудорожной терапией, в России имеется ограниченное количество исследований, в которых рассматривается этот аспект. Недостаточно изученные механизмы влияния антиконвульсантов на костный метаболизм, подчеркивает актуальность проведения исследований по изучению факторов развития антиконвульсант-индуцированного остеопороза в

русской популяции. Данная проблема требует внимания со стороны медицинского сообщества и исследователей. В настоящей статье представлены результаты оригинального научного исследования по изучению факторов, способствующих развитию остеопороза у больных эпилепсией с длительным приемом противоэпилептической терапии.

Цель исследования — изучить влияние модифицируемых и немодифицируемых риск-факторов остеопороза на изменение минеральной плотности костной ткани при длительном приеме антиконвульсантов.

Материалы и методы

Исследование одобрено независимым локальным этическим комитетом при ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, протокол №ЗК-И-1/23 от 26.01.2023 г. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 2013 г. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Общую группу составили 100 взрослых пациентов, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России с установленным диагнозом «Эпилепсия». Все пациенты получали антиконвульсанты более 12 месяцев и не принимали другие лекарственные средства, способные повлиять на минеральную плотность костной ткани (гормональные, антипсихотические препараты, антидепрессанты). Контрольную группу составили 58 соматически здоровых добровольцев, не принимающих антиконвульсанты и другие лекарственные препараты, которые могут повлиять на изменение минеральной плотности костной ткани.

Все участники исследования относились к европеоидной расе, в возрасте от 20 до 60 лет и проживали на территории Северо-Западного Федерального округа РФ.

Участникам исследования проведено клиническое обследование с оценкой соматического, неврологического и психического статусов, подробный сбор фармакологического анамнеза, а также сведения об образе жизни и вероятных факторах, влияющих на костный обмен. Радиологическое обследование минеральной плотности костной ткани проводилось с использованием количественной компьютерной томографии (КТ-денситометрия) в трех точках — L1, L2 и шейка бедра. Оценка результатов денситометрического исследования производилась по критериям T и Z, согласно классификации ВОЗ [2]. Физическая активность оценивалась при помощи опросника двигательной активности «ОДА23+», разработанный ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России.²

² Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. «Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья», Методические рекомендации Министерство здравоохранения РФ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», Москва, 2015

Собранные данные были закодированы, сведены в таблицы и статистически проанализированы с использованием программного обеспечения StatTech v. 3.1.10. 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), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1—Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при отсутствии равенства дисперсий—с помощью F-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости рассматривался следующим образом: значение $p < 0,05$ является значительным, значение $p < 0,01$ является высокозначимым, а значение $p \geq 0,05$ — несущественным.

Результаты

По данным КТ-денситометрии, в обеих исследуемых группах выявлены признаки снижения минеральной плотности костной ткани до уровня остеопороза и остеопении. В группе пациентов, длительно получающих антиконвульсанты (АК), установлено, что снижение минеральной плотности костей из 100 испытуемых наблюдалось у 47 (47%) обследуемых, в том числе 32

(32%) человека имели КТ-признаки остеопении, 15 (15%) — КТ-признаки остеопороза. В группе здоровых добровольцев (ЗД) изменения минеральной плотности костной ткани выявлены у 29 (50%) человек и распределились следующим образом: КТ-остеопения отмечалась у 21 (36,2%) участников, КТ-остеопороз выявлен у 8 (13,8%) обследованных. При сравнении результатов КТ-денситометрии по частоте выявляемости снижения минеральной плотности костной ткани в группах АК и ЗД, выявить значимых различий не удалось ($p(\chi^2) = 0,863$).

Изучение немодифицируемых факторов остеопороза

Оценка влияния возраста на минеральную плотность костной ткани

Важным немодифицируемым фактором развития остеопороза является возраст. Проведен анализ связи возраста и КТ-изменений минеральной плотности в группах АК и ЗД. В группе пациентов (АК) средний возраст пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани до уровня остеопении составил 36 ± 10 лет, до уровня остеопороза — 45 ± 15 лет, без изменений плотности костной ткани — 36 ± 9 лет. Статистически значимые различия между возрастом и КТ-изменениями костной минеральной плотности в группе АК не выявлены ($p(F) = 0,061$).

Однако, в группе ЗД установлены значимые различия ($p(F) = 0,005$) между возрастом и уровнем минеральной плотности кости (Табл.1). Медиана возраста участников в группе ЗД с нормальными КТ-показателями плотности кости составила 26 (25-31) лет, со сниженной минеральной плотностью до уровня остеопороза — 57 (54-60) лет, что соответствует популяционным данным о снижении плотности кости после 50 лет.

Полученные результаты подтверждают существенное влияние возраста на снижение минеральной плотности костной ткани у здоровых участников ($p(H) = 0,005$), в то время как в группе АК эта зависимость не является статистически значимой. Необходимо отметить, что среднее значение возраста КТ-изменений минеральной плотности костной ткани до уровня остеопороза в группе ЗД составил 57 лет, а в группе АК — 45

Таблица 1. Анализ возраста и КТ-показателей минеральной плотности костной ткани в группе здоровых участников

Table 1. Analysis of age and CT-values of bone mineral density in the control group

МПКТ	n	возраст (лет)		p H-критерий Краскела-Уоллиса
		Me	Q ₁ —Q ₃	
норма	29	26	25—31	0,005* ростеопороз — норма = 0,003 ростеопороз — остеопения = 0,036
остеопения	21	31	25-44	
остеопороз	8	57	54—60	

Примечание: МПКТ — минеральная плотность костной ткани, n — абсолютное количество, Me — медиана, Q₁—Q₃ — нижний и верхний квартили, * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: n- number, Me — median, Q₁—Q₃ — lower and upper quartiles, * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

лет ($p(t)=0,005$). Данные указывают на значительное снижение предполагаемого возрастного порога развития остеопороза при длительном приеме антиконвульсантов. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени влияния фактора, такого как длительность терапии, на уровень минеральной плотности костной ткани у пациентов с эпилепсией.

Влияние фактора половой принадлежности на минеральную плотность костной ткани

Остеопороз часто рассматривается как преимущественно женская патология, т. к. частота развития остеопоротических переломов у женщин более чем в 2 раза выше, чем у мужчин, что объясняется снижением эстрогенов у женщин в период менопаузы [4].

Изучение гендерных влияний на минеральную плотность костной ткани, показало, что в группе пациентов (АК) из 53 обследованных женщин, нормальные КТ-показатели костной плотности были выявлены у 29 (54,7%) участниц, снижение до уровня остеопении у 17 (32,1%) и до уровня остеопороза — 7 (13,2%) пациенток. В группе АК из 47 мужчин у 24 человек (51,1%) были нормальные показатели минеральной плотности костной ткани, у 15 человек (31,9%) наблюдалось снижение плотности до уровня остеопении, а у 8 человек (17%) — до уровня остеопороза. При анализе КТ-изменений минеральной плотности костной ткани в зависимости от пола не обнаружено статистически значимых различий у пациентов, получающих антиконвульсанты ($p(\chi^2) = 0,859$).

Учитывая, что соотношение мужчин и женщин в группе ЗД составило 1:3 (24% и 76% соответственно), оценка влияния половой принадлежности на изменение минеральной плотности костной ткани не проводилась. Однако, представленные данные являются промежуточным результатом исследования, что требует дальнейшего изучения влияния пола на плотность костной ткани, увеличив выборку общей группы участников и здоровой группы добровольцев.

Изучение модифицируемых факторов остеопороза

Влияние снижения индекса массы тела на минеральную плотность костной ткани

Снижение индекса массы тела (ИМТ) рассматривается как один из факторов, способствующих развитию остеопороза, который ранее считался основным риск-фактором этого заболевания. Однако, после проведения стандартизации по оценке минеральной плотности костной ткани низкий ИМТ потерял свою прогностическую значимость, кроме случаев переломов в проксимальном отделе бедра у пациентов с ИМТ ≤ 20 кг/м² [11]. Тем не менее, по-прежнему важно оценивать риск переломов с помощью этого показателя в совокупности с другими предикторами остеопороза.

В группе пациентов, с длительным приемом антиконвульсантов (АК), проведен сравнительный анализ частоты встречаемости ранее перенесенных переломов в зависимости от снижения ИМТ. Снижение ИМТ выявлено у 13 человек (13% от группы АК), из которых 7 человек (53,8%) отмечали переломы в анамнезе, у 6 человек (46,2%) переломов не было. Нормальный диапазон ИМТ выявлен у 87 человек (87% от группы АК), из них 58 человек (66,7%) не имели переломов, 29 человек (33,3%) отмечали переломы в анамнезе. Достоверной связи снижения ИМТ и наличия перенесенных ранее переломов в группе АК не выявлено ($p(F) = 0,215$). Следует отметить, что все испытуемые указывали на наличие травматического агента и отрицали возможность патологического перелома.

В группе здоровых участников снижение ИМТ выявлено у 5 человек (8,6%), из них у 2 человек (40%) были переломы в анамнезе. Достоверная связь между снижением ИМТ и наличием перенесенных переломов в группе ЗД также не выявлена ($p(F) = 0,273$).

Проведен сравнительный анализ влияния снижения ИМТ на изменения минеральной плотно-

Таблица 2. КТ-изменения минеральной плотности костной ткани и индекс массы тела в группах пациентов с длительным приемом антиконвульсантов (АК) и здоровых участников (ЗД)
Table 2. CT changes in bone mineral density and body mass index in groups of patients with long-term anticonvulsant (AC) and of healthy participants

Группы	КТ-изменения МПКТ	ИМТ		p (Хи-квадрат Пирсона)
		нет снижения n (%)	снижение n (%)	
АК	норма	48 (55,2)	5 (38,5)	0,487
	osteopenia	27 (31,0)	5 (38,5)	
	osteoporosis	12 (13,8)	3 (23,1)	
ЗД	норма	26 (49,1)	3 (60,0)	0,642
	osteopenia	19 (35,8)	2 (40,0)	
	osteoporosis	8 (15,1)	0 (0,0)	

Примечание: МПКТ — минеральная плотность костной ткани, ИМТ — индекс массы тела.

сти костной ткани (Табл.2). В группе пациентов (АК) из 13 человек, со снижением ИМТ, нормальные КТ-показатели снижения минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении выявлены у 5 (38,5%) человек и остеопороза у 3 человек (23,1%). Достоверного влияния снижения ИМТ на плотность костной ткани в данной группе не установлено ($p(\chi^2) = 0,487$).

Следует отметить, что и в контрольной группе участников, статистически значимого влияния снижения ИМТ на минеральную плотности костной ткани выявить не удалось. Снижение ИМТ выявлено у 5 человек (8,6% от группы ЗД), из них 2 человека (40%) имели КТ-признаки остеопении ($p(\chi^2) = 0,642$) (Табл.2).

Влияние табакокурения и алкоголя на минеральную плотность костной ткани

Одним из самых неоднозначных и трудно поддающихся оценке модифицируемых факторов развития остеопороза является употребление алкоголя и табакокурения.

При определении частоты употребления алкоголя, выделены категории «не употребляет алкоголь», «реже 3 раз в неделю» и «чаще 3 раз в неделю», основываясь исключительно на субъективной оценке участников. Объем и крепость употребляемых напитков не учитывались. В группе АК 74 (74%) пациента не употребляют алкоголь, 7(7%) человек отметили употребление алкоголя реже 3 раз в неделю, 19(19%) — признали употребление алкоголя более 3 раз в неделю. В группе здоровых участников 34(58,6%) человек не употребляют алкоголь, 6(10,3%) респондентов отметили употребление алкоголя реже 3 раз в неделю, а 18(31%) человек длительно употребляют алкоголь чаще 3 раз в неделю.

Проведен анализ влияния частоты употребления алкоголя на изменения показателей минеральной плотности костной ткани по данным КТ-денситометрии в группах АК и ЗД. В группах пациентов, принимающих антиконвульсанты (АК) и здоровых участников (ЗД) были выделены подгруппы по степени КТ-изменений костной плотности. В подгруппе пациентов, с нормальными показателями минеральной плотности кости 36(67,9%) человек не употребляют алкоголь, 6(11,3%) отметили употребление алкоголя до 3 раз в неделю, 11(20,8%) — более 3 раз в неделю. В подгруппе пациентов со снижением минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении и остеопороза 26 (81,2%) обследуемых не употребляют алкоголь, 1(3,1%) употребляют алкоголь до 3 раз в неделю, 5(15,6%) человек употребляют алкоголь более 3 раз в неделю. В подгруппе пациентов с КТ-снижением костной ткани до уровня остеопороза 12(80%) человек отрицают употребление алкоголя, а 3(20%) человека указывают на употребление чаще 3 раз в неделю. Согласно полученным данным, достоверного влияния частоты употребления алкоголя на изменения минеральной плотности костной ткани в группе АК выявить не удалось ($p(\chi^2) = 0,406$).

При анализе воздействия употребления алкоголя на минеральную плотность костной ткани

в группе здоровых участников была обнаружена статистически значимая связь между частотой употребления алкоголя и снижением КТ-показателей плотности костной ткани ($p(\chi^2) = 0,003$) (Табл.3).

Согласно полученным данным, участники, употребляющие алкоголь более 3 раз в неделю в течение продолжительного времени, демонстрировали более высокую частоту выявления изменений минеральной плотности костной ткани до уровня остеопороза (Рис.1).

При исследовании воздействия табакокурения на минеральную плотность костной ткани было отмечено, что 35% пациентов в группе АК и 27,6% участников в группе ЗД употребляют табак на регулярной основе, включая табаконагревательные системы и электронные сигареты.

Результаты анализа влияния табакокурения на минеральную плотность костной ткани не показали статистически значимых различий по уровням изменений КТ-показателей плотности кости между курящими и некурящими участниками в группах АК и ЗД ($p(\chi^2) = 0,141$ и $p(\chi^2) = 0,554$, соответственно) (Табл.4).

Таким образом, результаты исследования не выявили связи между изменениями минеральной плотности костной ткани, употреблением алкоголя и табакокурением в группе пациентов, принимающих антиконвульсанты, по сравнению с группой здоровых добровольцев. Это может быть объяснено тем фактом, что пациенты, страдающие эпилепсией, осведомлены о противопоказании употребления алкоголя при эпилептических приступах и приеме антиконвульсантов.

Влияние уровня физической активности на минеральную плотность костной ткани

Принимая во внимание ограниченную спортивную активность у пациентов с эпилепсией, проведено исследование влияния уровня физической активности на минеральную плотность костной ткани в данной группе. Выявлено, что пациенты со сниженной двигательной активностью до низкого и очень низкого уровня имели снижение плотности костей более выраженное, чем пациенты с высокой физической активностью. Так, из 11 пациентов с очень низкой двигательной активностью у 10 (91%) человек выявлены изменения плотности костной ткани до уровня остеопении и остеопороза. Из 36 пациентов с высокой физической активностью только 8 (22%) человек имели снижение минеральной плотности костной ткани (Табл.5).

Установлены достоверные различия ($p(\chi^2) < 0,001$: $p_{\text{высокая ДА-низкая ДА}} = 0,017$, $p_{\text{высокая ДА-очень низкая ДА}} = 0,002$), указывающие на существенную зависимость между уровнем двигательной активности и изменением плотности костной ткани у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов (АК).

При анализе КТ-изменений минеральной плотности костной ткани в зависимости от уровня физической активности в группе ЗД не удалось выявить статистически значимых различий

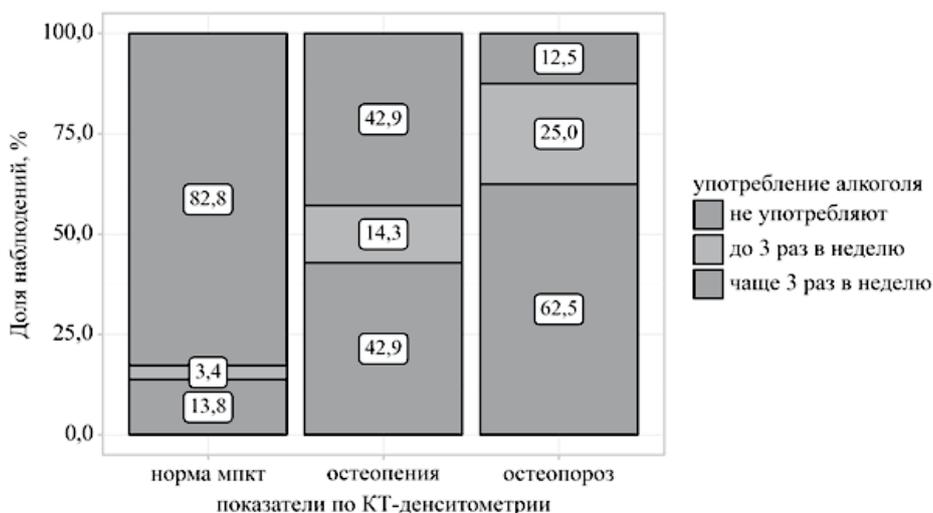


Рис. 1. Сравнительный анализ влияния частоты употребления алкоголя на изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в группе здоровых участников
 Fig 1. Comparative analysis of the effect of alcohol consumption frequency on changes in bone mineral density (BMD) in the group of healthy participants

Таблица 3. Сравнительный анализ влияния частоты употребления алкоголя на изменения минеральной плотности костной ткани в группе здоровых участников
Table 3: Comparative analysis of the effect of alcohol consumption frequency on changes in bone mineral density in the group of healthy participants

Показатель	Категории	МПКТ			p (Хи-квадрат Пирсона)
		норма n (%)	остеопения n (%)	остеопороз n (%)	
употребление алкоголя	не употребляют	24 (82,8)	9 (42,9)	1 (12,5)	0,003* pнорма мпкт—остео- пения = 0,026 pнорма мпкт—остео- пороз = 0,002
	до 3 раз в неделю	1 (3,4)	3 (14,3)	2 (25,0)	
	чаще 3 раз в не- делю	4 (13,8)	9 (42,9)	5 (62,5)	

Примечание: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Note: * — differences are statistically significant (p < 0.05)

Таблица 4. Сравнительный анализ влияния табакокурения на изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в группах пациентов с длительным приемом антиконвульсантов (АК) и здоровых участников (ЗД)

Table 4. Comparative analysis of the effect of tobacco smoking on changes in bone mineral density (BMD) in groups of patients with long-term anticonvulsant use (AC) and healthy participants (HP)

Группы	КТ-изменения МПКТ	Табакокурение		p (Хи-квадрат Пирсона)
		не курит n (%)	курит n (%)	
АК	норма	32 (49,2)	21 (60,0)	0,554
	остеопения	23 (35,4)	9 (25,7)	
	остеопороз	10 (15,4)	5 (14,3)	
ЗД	норма	24 (57,1)	5 (31,2)	0,141
	остеопения	14 (33,3)	7 (43,8)	
	остеопороз	4 (9,5)	4 (25,0)	

Таблица 5. Анализ КТ-изменений минеральной плотности костной ткани при различных уровнях двигательной активности в группах пациентов с длительным приемом антиконвульсантов (АК) и здоровых участников (ЗД)

Table 5. Analysis of CT changes in bone mineral density at different levels of motor activity in the group with long-term anticonvulsant use (AC) and the group of healthy participants (HD)

Группы	Уровень двигательной активности (ДА)	КТ изменения МПКТ			p (Хи-квадрат Пирсона)
		Норма n (%)	Остеопения n (%)	Остеопороз n (%)	
АК	Очень высокая ДА	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* рвысокая ДА—низкая ДА = 0,017 рвысокая ДА—очень низкая ДА = 0,002
	Высокая ДА	28 (77,8)	5 (13,9)	3 (8,3)	
	Умеренная ДА	20 (47,6)	18 (42,9)	4 (9,5)	
	Низкая ДА	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	
	Очень низкая ДА	1 (9,1)	5 (45,5)	5 (45,5)	
ЗД	Очень высокая ДА	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,120
	Высокая ДА	19 (54,3)	13 (37,1)	3 (8,6)	
	Умеренная ДА	8 (40,0)	8 (40,0)	4 (20,0)	
	Низкая ДА	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	
	Очень низкая ДА	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Примечание: МПКТ — минеральной плотности костной ткани; ДА — двигательная активность; * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — differences are statistically significant ($p < 0.05$).

($p(\chi^2) = 0,120$) (см. табл. 5). Вероятно, данные результаты связаны с преобладанием высокой физической активности у относительно здоровых участников. Средний уровень двигательной активности в данной группе составил 66 (54-78) баллов, что соответствует высокому уровню, согласно опроснику «ОДА 23+».

Влияние перенесенных переломов на минеральную плотность костной ткани

Известно, что ранее перенесенные переломы костей являются одним из предикторов снижения минеральной плотности костной ткани [15]. Проведён анализ связи между КТ-изменениями плотности костной ткани и перенесенными переломами в группе АК. Переломы в анамнезе отмечены у 36 пациентов, из них только 7 человек (19,4%) имели нормальные показатели костной плотности по данным КТ-денситометрии, у 20 (55,6%) пациентов выявлены признаки остеопении и 9 (25%) обследуемых — остеопороза. Без переломов в анамнезе было 64 пациента, из них 12 (18,7%) и 6 (9,4%) имели снижение минеральной плотности костей до уровня остеопении и остеопороза, соответственно. По результатам проведенного анализа, были установлены статистически значимые различия ($p(\chi^2) < 0,001$), свидетельствующие о том, что наличие переломов в анамнезе повышает вероятность изменений минеральной плотности костной ткани у пациентов, длительно принимающих антиконвульсанты.

В группе здоровых участников (ЗД), при сопоставлении показателя КТ-изменения минеральной плотности костной ткани в зависимости от перенесенных ранее переломов в анамнезе, не удалось

установить статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,798$).

Обсуждение

В данной работе проведен анализ влияния модифицируемых и немодифицируемых предикторов развития остеопороза на минеральную плотность костной ткани у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов в сравнении с относительно здоровыми участниками.

При изучении возрастных предикторов развития остеопороза, в исследование были включены участники среднего и молодого возраста (согласно критериям ВОЗ). Результаты показали, что средний возраст начала остеопороза в группе здоровых участников составил 57 лет, в то время как среди пациентов с эпилепсией — 45 лет ($p(t) = 0,005$). Полученные нами данные в группе здоровых добровольцев, согласуются с результатами исследования, опубликованного Boschitsch EP и соавторами [14], в которое было включено 99399 здоровых женщин, средний возраст 56,1 года. В возрастной подгруппе до 55 лет большая часть участников (64,4%) имела нормальные показатели минеральной плотности костной ткани, у 31,1% обследованных выявлено снижение костной плотности до уровня остеопении и 4,5% — до уровня остеопороза. Подгруппа участников в возрасте 55–59 лет показала увеличение количества остеопении и остеопороза до 50,6%. Результаты нашего исследования, показали, что средние значения возраста развития остеопороза у пациентов с длительным приемом антиконвульсантов, суще-

ственно ниже этих значений, что подтверждает повышение риска развития антиконвульсант-индуцированного остеопороза в более молодом возрасте.

К сожалению, остеопороз и низкоэнергетические переломы у женщин среднего возраста до сих пор не получают достаточного внимания. Несмотря на то, что измерение минеральной плотности костной ткани является важным шагом в выявлении пациентов с риском переломов, его недостаточно для полноценной оценки ситуации. Дополнительный скрининг клинических факторов риска может стать полезным инструментом для более точного определения пациентов, находящихся в зоне риска. При анализе зависимости пола участников исследования и перенесенных переломов, не удалось установить статистически значимых различий ($p(t) = 0,757$). Однако, по данным эпидемиологических исследований в России, вероятность получить перелом бедренной кости в возрасте 50 лет и старше составляет 4% у мужчин и 7% у женщин [5]. В исследовании Samelson E.J., выявлено, что у большинства пожилых пациентов обоего пола с переломами шейки бедренной кости по данным денситометрии уровень Т-критерия не был ниже -2.5, соответственно, не отвечал формальным признакам наличия остеопороза, однако были выявлены изменения структуры костной ткани по данным КТ-денситометрии высокого разрешения [20]. В исследовании Тюрина А.В. показано, что индекс массы тела более 30, был связан с более низким риском серьезных остеопоротических переломов у женщин в многовариантных моделях [11]. Снижение ИМТ повышает риск переломов в целом как у мужчин, так и у женщин [11]. Однако, результаты проведенного нами исследования не показали достоверно значимого влияния снижения ИМТ на изменения минеральной плотности костной ткани, как в группе пациентов с длительным приемом антиконвульсантов, так и в группе здоровых участников ($p(\chi^2) = 0,487$ и $p(\chi^2) = 0,642$, соответственно). Полученные данные согласуются с результатами мета-анализа исследований по ассоциации ИМТ с риском возникновения переломов, в которые было включено 506 004 женщины и 118 372 мужчины. Исследователи сделали заключение, что низкий ИМТ не был связан с риском переломов ни у мужчин ($p = 0,051$), ни у женщин ($p = 0,083$), что входит в противоречие с рядом других исследований и также требует дальнейшего изучения [22].

В проведенном нами исследовании не получено статистически значимого влияния на снижение МПКТ курения и алкоголя, что, возможно, обусловлено особенностями участников, таких как наличие диагноза «Эпилепсия» и сопряженного с ним приема лекарственных препаратов, предполагающих отказ от одновременного употребления алкоголя. Напротив, в крупном популяционном исследовании, охватывавшем 9143 жителя крупных городов семи федеральных округов Российской Федерации в возрасте от 40 до 69 лет

самыми частыми факторами риска остеопороза у населения оказались курение (распространенность у мужчин составила от 24 до 46%, у женщин — от 2,9 до 22%) и перенесенные ранее переломы (15% у мужчин и 17% у женщин) [10]. Похожие результаты были получены по данным программы «Остеоскрининг Россия»: при опросе 3296 женщин и мужчин в возрасте 50 лет и старше в Приволжском федеральном округе [8] и анкетировании 1330 мужчин из пяти городов трех федеральных округов — Северо-Западного, Сибирского и Уральского [7], в которых также наиболее частыми факторами риска были курение и предшествующие переломы.

Сниженная двигательная активность является одним из факторов, влияющих на развитие остеопороза. Пациенты с эпилепсией ведут малоподвижный образ жизни, что вероятно может сказываться и на костном метаболизме. В данном исследовании установлены статистически значимые различия, указывающие на существенную зависимость между уровнем двигательной активности и изменением плотности костной ткани у пациентов с эпилепсией ($p(\chi^2) < 0,001$; $p_{\text{высокая ДА}} = 0,017$, $p_{\text{высокая ДА-очень низкая ДА}} = 0,002$). При анализе связи КТ-изменений минеральной плотности костной ткани и физической активности в группе ЗД не удалось выявить статистически значимых различий ($p(\chi^2) = 0,120$). Вероятно, полученные результаты связаны с преобладанием высокого уровня физической активности у относительно здоровых участников. Полученные результаты подчеркивают важность поддержания достаточного уровня физической активности для сохранения здоровья костной ткани, о чем также сообщают Марченкова Л.А. и соавторы [6].

Снижение минеральной плотности костной ткани в целом усложняет лечение пациентов, любое плановое оперативное вмешательство. Например, замена деформированного сустава или вертебропластика сломанного позвонка ставится под сомнение, учитывая хрупкость костной ткани и риск миграции цемента. Все это в целом негативно сказывается на качестве жизни пациентов, страдающих эпилепсией. К примеру, снижает двигательную активность посредством длительной госпитализации, иммобилизации, что, в свою очередь, усугубляет дефицит витамина Д и ухудшает состояние костной ткани [6]. Следует отметить, что в группу риска по развитию низкоэнергетических переломов, также входят пациенты молодого и среднего возраста, то есть активного трудоспособного возраста, что усугубляет бремя заболевания.

Заключение

Результаты исследования показали, что большинство обследуемых участников по данным КТ-денситометрии имеют снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении или остеопороза. Полученные данные подчеркивают необходимость внимательного мониторинга

пациентов с длительным приемом антиконвульсантов, учитывая все риск-факторы, влияющие на костный обмен. Такой подход позволит своевременно выявить нарушение минерального обмена и состояние костной ткани, а также корректировать лечение и образ жизни. В связи с этим, изучение

факторов, влияющих на остеопороз, представляет собой актуальное направление в клинической медицине, которое содействует разработке методов ранней диагностики патологической остеорезорбции с учетом достоверных риск-факторов.

Литература / References

1. Антонова К.В., Супонева Н.А., Щербаклова Н.И., Гришина Д.А., Белова Н.В., Кононова Л.В. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7:10-20.
Antonova KV, Suponeva NA, Shcherbakova NI, Grishina DA, Belova NV, Kononova LV. Glucocorticoid induced osteoporosis in neurological patients: prevention and treatment. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2017; 7: 10-20. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-10-20>
2. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47.
Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/osteo12930>
3. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В., Остапенко В.С., Браилова Н.В. Применение терипаратида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):80-89.
Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Machekhina LV, Ostapenko VS, Brailova NV. Use of teriparatide in treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: a clinical case review. *Ozhirenie i metabolizm*. 2019;16(4):80-89. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet10052>
4. Ершов В.Е., Родионова С.С., Кривова А.В., Захаров В.П. Демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями. *РМЖ*. 2019;4:11-14
Ershov VE, Rodionova SS, Krivova AV, Zakharov VP. Demographic trends in dealing with osteoporosis and its consequences. *RMJ*. 2019;4:11-14. (In Russ.).
5. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155-168.
Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, Gladkova EN, Evstigneeva LP, Ershova OB, Karonova TL, Kochish AYu, Nikitinskaya OA, Skripnikova IA, Toroptsova NV, Aramisova RM. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018;24(1):155-168.
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>. (In Russ.)
6. Марченкова Л.А., Добрицына М.А., Бадалов Н.Г., Кончугова Т.В., Герасименко М.Ю. Анализ эффективности и клинических перспектив немедикаментозных методов лечения остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):88-89.
Marchenkova LA, Dobritsyna MA, Badalov NG, Konchugova TV, Gerasimenko MYu. Analysis of the effect and clinical perspectives of non-pharmacological methods of treatment of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016;19(2):88-89. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/osteo2016288-89>
7. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Социальная программа Остеоскрининг Россия в действии. *Фарматека*. 2012;6(239):90-93.
Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Social programme Osteoscreening Russia in action. *Farmateka*. 2012;6(239):90-93. (In Russ.).
8. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Факторы риска остеопороза и остеопоротических переломов у мужчин в возрасте 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатии*. 2017;20(1):7-11.
Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Osteoporosis and osteoporotic fractures risk factors in men aged 50 years and older. *Osteoporoz i osteopatii*. 2017;20(1):7-11. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/osteo201717-11>
9. Родионова С.С., Хакимов У.Р., Морозов А.К., Кривова А.В. Курение и злоупотребление алкоголем как факторы риска низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин. *Анализ риска здоровью*. 2020;2:126-134.
Rodionova SS, Khakimov UR, Morozov AK, Krivova AV. Smoking and alcohol abuse as risk factors causing lowenergy fractures in males suffering from primary osteoporosis. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; 2:126-134. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.14>
10. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Мяжкова М.А., Индукаева Е.В., Толпаров Г.В., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Ильин В.А., Кулакова Н.В., Недогада С.В., Романчук С.В., Бойцов С.А. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов. *Профилактическая медицина*. 2016;19(5):32-40.

- Skrupnikova IA, Gur'ev AV, Shalnova SA, Deev AD, Miagkova MA, Indukaeva EV, Tolparov GV, Grinshstein YuI, Efanov AYu, Il'in VA, Kulakova NV, Nedogoda SV, Romanchuk SV, Boytsov SA. The prevalence of clinical factors used for risk assessment of osteoporotic fractures. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016;19(5):32-40. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/profmed201619532-40>
11. Тюрин А.В., Ялаев Б.И., Ахиярова К.Э., Миргалиева Р.Я., Хусаинова Р.И. Поиск ассоциаций индекса массы тела и минеральной плотности костной ткани у пациентов с переломами различной локализации. *Креативная хирургия и онкология*. 2023;13(1):51-57.
Tyurin AV, Yalaev BI, Akhiarova KE, Mirgalieva RYa, Khusainova RI. Detecting Associations Between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients with Fractures of Different Localizations. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2023;13(1):51-57. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-1-51-57>
 12. Anthamatten A, Parish A. Clinical update on osteoporosis. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(3):265-75.
<https://doi.org/10.1111/jmwh.12954>
 13. Babunovska M, Jovanovski A, Boskovski B, Foteva M, Kuzmanovski I, Trencevska GK, Cvetkovska E. Fractures in people with epilepsy: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsia Open*. 2023;8(3):1028-1037.
<https://doi.org/10.1002/epi4.12776>
 14. Boschitsch EP, Durchschlag E, Dimai HP. Age-related prevalence of osteoporosis and fragility fractures: real-world data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. *Climacteric*. 2017;20(2):157-163.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1282452>
 15. Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(7):1891-9.
<https://doi.org/10.1007/s11999-011-1863-5>
 16. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, Detyniecki K. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;76:24-31.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.039>
 17. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Moeller J, Javed A, Kato K, Legge A, Buchsbaum R, Detyniecki K. Cosmetic side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;42:129-37.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.10.021>
 18. Coco-Martín MB, Leal-Vega L, Blázquez-Cabrera JA, Navarro A, Moro MJ, Arranz-García F, Amérgo MJ, Sosa-Henríquez M, Vázquez MÁ, Montoya MJ, Díaz-Curiel M, Olmos JM, Ruiz-Mambrilla M, Filgueira-Rubio J, Pérez-Castrillón JL. Influence of non-osteoporotic treatments in patients on active anti-osteoporotic therapy: evidence from the OSTEOMED registry. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(10):1333-1339.
<https://doi.org/10.1007/s00228-023-03544-x>
 19. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609.
<https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>
 20. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34-43.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30308-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30308-5)
 21. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kälviäinen R, Trinka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56(7):1006-19.
<https://doi.org/10.1111/epi.13021>
 22. Xiang BY, Huang W, Zhou GQ, Hu N, Chen H, Chen C. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men: A PRISMA-compliant meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):52-90.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005290>

Сведения об авторах

Сивакова Наталия Александровна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Абрамова Ирина Викторовна — лаборант-исследователь отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: iravictorovna.ne@yandex.ru

Трухина Ирина Юрьевна — клинический ординатор отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ish080298@gmail.com

Рыбасова Варвара Павловна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: varvara-rybasova@mail.ru

Шова Наталья Игоревна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: shova_natalia92@outlook.com

Касьянов Евгений Дмитриевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения социальной нейрорепсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Лукина Лариса Викторовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: larisalu@yandex.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель института нейрорепсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: vladmikh@yandex.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 21.07.2024

Received 21.07.2024

Принята в печать 01.11.2024

Accepted 01.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

Клинико-психопатологические и нейробиологические аспекты аффективных расстройств у детей и подростков с эпилепсией

Яковлева Ю.А.

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

Оригинальная статья

Резюме. С целью изучения клинико-психопатологических характеристик аффективных расстройств в детско-подростковом возрасте и их взаимосвязи к нейрофизиологическими и нейровизуализационными исследованиями клинико-психопатологическим (с использованием шкалы всесторонней оценки психического состояния и шкалы детской депрессивности Ковач М.) и инструментальными методами (МРТ, ВЭМ) обследовано 134 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет, с диагнозом «эпилепсия». Выявлены различия в частоте встречаемости аффективной симптоматики по данным ШВОПС в зависимости от пола пациентов и формы эпилепсии, а также нейрофизиологические и нейроморфологические изменения, увеличивающие вероятность развития коморбидных эпилепсии аффективных нарушений в детско-подростковом возрасте.

Ключевые слова: эпилепсия, аффективные нарушения, нейровизуализация, видео-ЭЭГ-мониторинг, дети и подростки

Информация об авторе

Яковлева Юлия Александровна* — e-mail: yua.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Как цитировать: Яковлева Ю.А. Клинико-психопатологические и нейробиологические аспекты аффективных расстройств у детей и подростков с эпилепсией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2024; 58:4-2:123-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1038>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024—2026 гг. (XSOZ 2024 0012)

Clinical, psychopathological and neurobiological aspects of affective disorders in children and adolescents with epilepsy

Yulia A. Yakovleva

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

Research article

Summary. In order to study the clinical and psychopathological characteristics of affective disorders in childhood and adolescence and their relationship to neurophysiological and neuroimaging studies, clinical and psychopathological (using scales of comprehensive assessment of mental state and the Kovach M child depression questionnaire) and instrumental methods (MRI, VEM) examined 134 children and adolescents aged 6 to 18 years, diagnosed with epilepsy. Differences in the frequency of affective symptoms according to the SWAPS data were revealed, depending on the gender of patients and the form of epilepsy, as well as neurophysiological and neuromorphological changes that increase the likelihood of developing comorbid epilepsy affective disorders in childhood and adolescence.

Key words: epilepsy, affective disorders, neuroimaging, video EEG monitoring, children and adolescents

Information about the author:

Yulia A. Yakovleva* — e-mail: yua.08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

Автор, ответственный за переписку: Яковлева Юлия Александровна — e-mail: yua.08@mail.ru

Corresponding author: Yulia A. Yakovleva — e-mail: yua.08@mail.ru

To cite this article: Yakovleva YuA. Clinical, psychopathological and neurobiological aspects of affective disorders in children and adolescents with epilepsy. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:123-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1038>. (In Russ.)

Conflict of interests: author declare no conflict of interests.

The research is supported by State assignment of Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of Russian Ministry of Health 2024-2026 (XSOZ 2024 0012)

Проблема аффективной патологии у детей и подростков, страдающих эпилепсией, в настоящее время не менее актуальна, чем у пациентов зрелого возраста. Главным образом, это связано с относительным учащением аффективных форм патологического реагирования в детском возрасте, что обуславливает необходимость углубленного изучения данного вопроса в различных аспектах (клинико-психопатологическом, нейрофизиологическом, психологическом, социально-реабилитационном) [2, 5, 6, 8, 12, 13, 17, 18, 19, 20]. Согласно имеющимся подходам классификации психических нарушений при эпилепсии, данные расстройства могут протекать как непсихотические психические нарушения в виде патологических (невротических) реакций и невротоподобных (резидуально-органических) нарушений [4,9,21], так и на психотическом уровне в виде эпилептических психозов [1, 20, 22].

Развитие заболевания в подростковом и взрослом возрасте является стрессовым фактором и зачастую приводит к развитию невротических тревожно-депрессивных расстройств. В детском возрасте чаще всего непсихотические психические расстройства диагностируются, как невротические или невротоподобные состояния. Пациенты, как правило, наблюдаются неврологами, однако, в этом случае, пациентам необходима дополнительная помощь психологов и психотерапевтов, в отдельных случаях, необходима консультация психиатра. У старших подростков данные расстройства могут относиться к диагностической подгруппе F40-F48 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» или к подгруппе F 06.822 «Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга вследствие эпилепсии. Невротические реакции и невротоподобные расстройства наблюдаются у детей в возрасте 7–16 лет и составляют соответственно 30% и 45% всех психических расстройств, связанных с эпилепсией [4, 9, 10, 12].

В отдельные возрастные периоды встречались следующие виды невротических реакций: дошкольный возраст — энурез, заикание, ночные страхи; в возрасте 7—9 лет — нарушения сна, истерические припадки и тики; в 10—12 лет — истерические припадки, отказ от посещения школы, агрессия к близким, навязчивые мысли и действия (гиперкинезы); в 13—15 лет — панические реакции, отказ от посещения школы, нарушения сна, энурез, с 16 лет — тревожно-фобические, депрессивные реакции, дисфории [9]. Однако, в последнее время

учащается количество тревожно-депрессивных расстройств, возраст их развития становится более ранним. Несвоевременное обращение за специализированной помощью приводит к утяжелению невротической реакции и ее переходу на другой уровень — затяжного невротоподобного расстройства. Невротоподобные расстройства отличаются от невротических расстройств относительной бледностью и однообразием проявлений, отчетливой зависимостью обострений от возрастных кризов и соматических заболеваний, характерным отношением больных к имеющимся у них расстройствам (своеобразная анозогнозия) и, сглаживанием симптоматики вплоть до ее полного исчезновения по завершению пубертатного периода (до 75% случаев) [4, 12].

К подростковому возрасту увеличивается количество депрессивных невротоподобных расстройств. Наиболее характерны данные проявления для миоклонической и височной форм эпилепсии. Депрессивным нарушениям предшествует астенический фон, к которому присоединяются колебания настроения. Депрессивные невротоподобные проявления не достигают большой глубины, выражаются снижением трудоспособности, круга интересов, апатией, вялостью. Отмечается понижение уровня психической деятельности, замедленность реакций, гипомимия. Однако выраженная психомоторная заторможенность отсутствует. У подростков в клинической картине отмечается тревожность, жалобы на ощущение тоски, подавленность. В периоды тревоги появляется ипохондричность, фиксированность на болезненных переживаниях. Дисфории у детей с эпилепсией некоторыми авторами [15, 17, 18] рассматриваются только в структуре депрессивных состояний, и не выделяются как самостоятельный синдром. Другие же авторы [1, 12, 16] выделяют дисфории и депрессию, как самостоятельные, отдельные синдромы у детей и подростков, страдающих эпилепсией. В настоящее время, в связи с увеличением частоты депрессивных расстройств в детско-подростковом возрасте, снижение возрастной границы появления депрессивных проявлений, требует дополнительного изучения проблемы аффективных нарушений и их типологии у пациентов с эпилепсией в детско-подростковом возрасте.

Цель исследования: изучить клинико-психопатологические характеристики аффективных расстройств в детско-подростковом возрасте и их взаимосвязь к нейрофизиологическими и нейровизуализационными исследованиями.

Материалы и методы: в соответствии с целью задачами, клинико-психопатологическим методом с использованием визуально-аналоговой шкалы всесторонней оценки психического состояния (ШВОПС) [11], шкалы детской депрессивности Ковач М. [3], и инструментальным методом (с использованием данных нейровизуализационных и электроэнцефалографических исследований) обследовано 134 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделении лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России в период с 2019 по 2023 годы. В основную группу вошли 96 детей и подростков (мальчиков 52 (54,2%), девочек 44 (45,8%)), с диагнозом эпилепсия, в клинической картине которых отмечались коморбидные аффективные нарушения различной степени выраженности. Средний возраст детей в этой группе составлял $11,21 \pm 0,451$ лет, длительность заболевания эпилепсией $8,62 \pm 0,221$ лет. Для изучения возрастной динамики аффективных нарушений, дети основной группы были разделены на три подгруппы, соответствующие периодам «возрастных кризов» [7]. Первую подгруппу составили дети в возрасте 6 до 11 лет (19 человек (19,8%)), вторую — дети и подростки 12—15 лет (32 человека (33,3%)) третью — подростки 16—18 лет (45 человек (46,9%)). **Группа сравнения** включала 38 детей (мальчиков 24 (63,2%), девочек 14 (26,8%)), страдающих различными формами эпилепсии без аффективных нарушений. Средний возраст детей этой группы составлял $12,24 \pm 0,391$ лет, при средней длительности заболевания эпилепсией $7,82 \pm 0,809$ лет.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз эпилепсии.
2. Возраст от 3-х до 17 лет 11 мес.
3. Информированное согласие самих пациента и/или его родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Отсутствие диагноза эпилепсия
2. Возраст младше 3-х лет
3. Отказ пациентов и их родителей от участия в исследовании.

У всех пациентов, включенных в исследование, имелись данные о проведении видео-электроэнцефалографического мониторинга ночного сна, с дополнительным применением различных специфических провоцирующих нагрузок (ритмическая фотостимуляция от 3 Гц до 33 Гц с шагом 3 Гц, трехминутная гипервентиляция), а также магнитно-резонансной томографии, 1,5 Тс для установления характера, локализации и тяжести органического поражения головного мозга. Материал, полученный в ходе исследования, обрабатывался с помощью пакета SPSS 26 версии, с использованием стандартных методов математико-статистического анализа.

Результаты исследования

С помощью клинико-психопатологического метода подробно были изучены анамнестические сведения обследованных детей: у 84 (87,5%) пациентов с коморбидными аффективными расстройствами выявлены статистически значимые ($p < 0,0001$) преобладания патологии беременности (токсикозы 1 и 2 половины, анемия, патологическая прибавка в весе, перенесенные соматические и инфекционные заболевания) и родов (гипоксия,

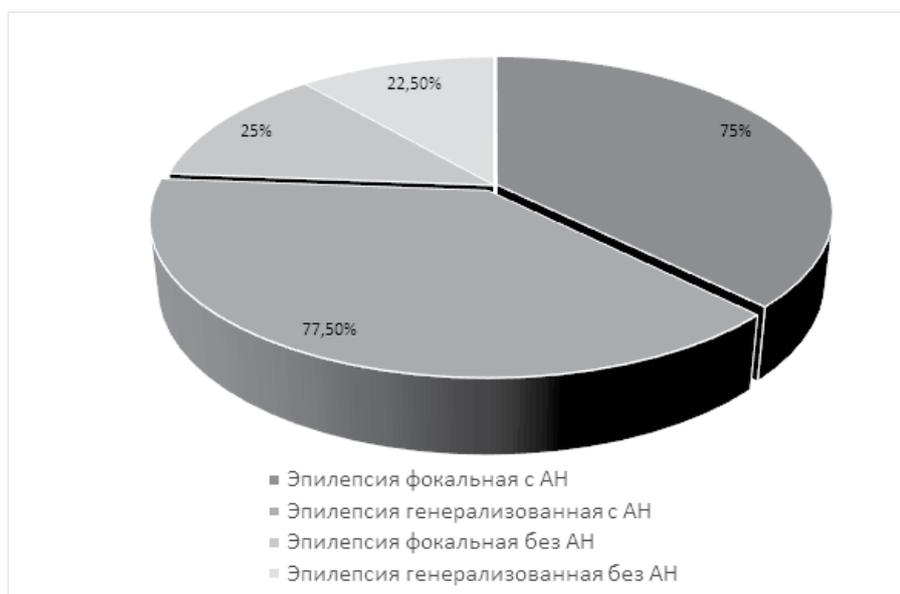


Рис. 1 Распределение пациентов по формам эпилепсии, в зависимости от наличия аффективных расстройств
Fig. 1 Distribution of patients by forms of epilepsy, depending on the presence of affective disorders

асфиксия, длительный безводный период, ягодичное предлежание, обвитие пуповины, родовая травма), по сравнению с 18 (47,3%) пациентами первой группы.

В клинической картине заболевания подробно изучались форма эпилепсии и характеристики типов приступов.

Распределение детей и подростков по формам эпилепсии представлено на Рис.1.

Как видно на Рис.1, значимых различий в наличии аффективных нарушений в детском и подростковом возрасте при фокальной и генерализованной формах эпилепсии получено не было. Приступы с фокальным моторным дебютом в осознанном состоянии отмечались у 9 детей (16%), из 56 детей, с фокальной формой эпилепсии, участвующих в исследовании, приступы с фокальным моторным дебютом с нарушением осознанности у 37 пациентов (66,1%), билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом наблюдались у 39 (69,6%) пациентов. У 11 детей (27,5%) из 40 с генерализованной формой отмечались абсансы, миоклонические приступы — у 9 детей (22,5%), тонико-клонические приступы с генерализованным дебютом отмечалось у 32 детей (80%), таким образом, у большинства пациентов с фокальными и генерализованными формами отмечались первичные или вторично-генерализованные тонико-клонические приступы.

В ходе исследования были выявлены различия в проявлении аффективной симптоматики по данным ШВОПС в зависимости от пола пациентов, представленные в Табл.1.

Как видно из Табл.1, у мальчиков в структуре аффективных нарушений достоверно преобладали: агрессивность и проявления аффективной неустойчивости, а также выше, чем у девочек общий и суммарный бал по ШВОПС. У девочек более выраженными были проявления тревожности и вегетативных нарушений. Достоверных различий в отношении снижения настроения и суицидных тенденций в зависимости от пола получено не было. Выраженность аффективных нарушений, по данным ШВОПС, в зависимости от формы эпилепсии представлена в Табл.2.

По данным Табл.2, у пациентов с фокальной формой достоверно более выражены проявления тревожности, и аффективной неустойчивости, что в большей степени соответствует невротическими и невротоподобным проявлениям; в то время как у пациентов с генерализованной формой более выражены напряженность и агрессивность, что в большей степени определяет формирующиеся характерологические изменения, обусловленные непосредственно эпилептической болезнью.

Выраженность депрессивной симптоматики, по результатам детского опросника Ковач М. у пациентов с эпилепсией в зависимости от возраста, представлена в Табл.3.

Как видно из Табл.3, по данным шкалы детской депрессивности Ковач М., у детей в возрасте 6 -11 лет показатель депрессии оставался в рамках нормативного (до 9 баллов), клинически

значимый уровень депрессивных нарушений отмечался к подростковому возрасту (12-15 лет), с последующим увеличением показателей к 18 годам. Полученные данные позволяют предположить, что у детей, страдающих эпилепсией с коморбидными аффективными расстройствами, вероятность развития депрессивных проявлений усиливается после достижения 12 лет. При сравнении результатов исследования с данными прошлых лет (2000 — 2005) у детей в возрасте 6 — 15 лет не было выявлено депрессивной симптоматики в структуре аффективных расстройств, и только в старшей группе 16 — 18 лет средний балл соответствовал наличию депрессии и составил $9,9 \pm 3,11$ балла [8], что свидетельствует о более раннем начале и о большей выраженности депрессивных проявлений в исследуемых возрастных периодах в последние годы, и отражает общую тенденцию «омоложения» аффективных расстройств.

Для выявления характера, локализации и тяжести органического поражения головного мозга, а также его влияния на вероятность развития и тяжесть течения аффективных расстройств всем пациентам, участвующим в обследовании, была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. В Табл.4 представлены данные о частоте и характере структурно-морфологических изменений, выявленных при МРТ-исследовании.

Как видно из Табл.4, у пациентов с аффективными нарушениями достоверно чаще отмечалось наличие множественных очагов патологической плотности, преимущественно левосторонних, а также участков ФКД, у пациентов без аффективных нарушений показатели МРТ достоверно чаще оставались нормативными. Среди очаговых и изменений у пациентов с аффективными нарушениями преобладали очаги глиоза (36,4%), преимущественно височной (25%) и лобной локализации (29,1%). Оценка прогностического качества МРТ-изменений, как предикторов для развития аффективных нарушений, проводилась с помощью ROC-анализа. Оценка прогностического качества МРТ-изменений, как предикторов для развития аффективных нарушений, проводилась с помощью ROC-анализа, что представлено в Таб. 5.

С целью выявления особенностей ЭЭГ у детей с аффективными нарушениями при эпилепсии, по сравнению с детьми без аффективных расстройств был проведен анализ ЭЭГ: изучался характер пароксизмальной активности, локализация очаговых изменений, характер ее распространения, наличие генерализованных пароксизмов.

Данные о наличии пароксизмальной активности в ЭЭГ представлены в Табл.6.

Как видно из Табл.6, у пациентов с аффективными нарушениями, помимо эпилептиформных проявлений в виде спайков и феномена вторичной билатеральной синхронизации, характеризующих прогредиентность эпилептического процесса и риск развития фармакорезистентности, статистически значимо, чем у пациентов без аффективных нарушений, отмечалось наличие угнетения фоновой активности, свидетельствующей о

Таблица 1. Выраженность психопатологической симптоматики у пациентов с эпилепсией по данным ШВОПС в зависимости от пола
Table 1. Severity of psychopathological symptoms in patients with epilepsy according to the SWAPS, depending on gender

Симптомы	Мальчики 52 чел.	Девочки 44 чел.
Сниженное настроение	2,40 ± 0,594	2,38 ± 0,476
Напряженность	2,13 ± 0,551	2,06 ± 0,507
Тревожность	2,31 ± 1,240	2,61 ± 1,080*
Агрессивность	2,56 ± 0,725*	1,96 ± 0,889
Суицидные мысли	0,10 ± 0,367	0,96 ± 0,374
Вегетативные нарушения	1,20 ± 1,036	2,12 ± 0,881*
Аффективная неустойчивость	2,58 ± 0,912*	2,28 ± 0,936
Общая оценка	2,62 ± 0,565*	2,02 ± 0,557
Суммарный балл	22,51 ± 1,798*	18,24 ± 2,547

* $p < 0,05$ достоверные различия (t-критерий Стьюдента)

Таблица 2. Выраженность психопатологической симптоматики у пациентов с эпилепсией по данным ШВОПС в зависимости от формы эпилепсии
Table 2. Severity of psychopathological symptoms in patients with epilepsy according to the SWAPS data, depending on the form of epilepsy

Симптомы	Фокальная форма 56 чел.	Генерализованная форма 40 чел.
Сниженное настроение	2,21 ± 0,741	2,50 ± 0,450
Напряженность	2,50 ± 0,092	2,86 ± 0,097*
Тревожность	2,85 ± 0,184*	2,26 ± 0,363
Агрессивность	1,29 ± 0,091	1,71 ± 0,194*
Суицидные мысли	0,48 ± 0,386	0,07 ± 0,267
Вегетативные нарушения	1,30 ± 0,131	0,64 ± 0,248
Аффективная неустойчивость	1,28 ± 0,980*	0,57 ± 0,852
Общий балл	2,42 ± 0,529	2,56 ± 0,439
Суммарный балл	21,34 ± 2,197	20,72 ± 1,394

* $p < 0,05$ достоверные различия (t-критерий Стьюдента)

Таблица 3. Результаты детского депрессивного опросника в зависимости от возраста пациентов с аффективными нарушениями при эпилепсии
Table 3. Results of the Child Depression Questionnaire according to the age of patients with affective disorders in epilepsy

Возраст	6—11 лет 19 чел.	12-15 лет 32 чел.	16—18 лет 45 чел.
Балл по опроснику	7,22 ± 1,273*	11,05 ± 0,013	16,05 ± 1,243*

* $p < 0,01$ достоверные различия (критерий Манна-Уитни)

* $p < 0,01$ reliable differences (Mann-Whitney test)

Таблица 4. Результаты МРТ-исследования у детей и подростков, страдающих эпилепсией
Table 4. MRI findings in children and adolescents with epilepsy

МРТ изменения	Эпилепсия с АН 96 чел.	Эпилепсия без АН 38 чел.
Норма	20 (20,8%)	15 (39,5%)**
Расширение желудочковой системы и САП	65 (67,7%)	23 (60,5%)
Очаги патологической плотности	49 (51%)*	7 (18,2%)
Единичные очаги	21 (21,8%)	3 (7,8%)
Множественные очаги	29 (30,2%)*	2 (5,3%)
ФКД	14 (14,5%)**	1 (2,6%)
Склероз гиппокампа	17 (17,7%)	4 (10,5%)

* $p < 0,0001$ достоверные различия (хи-квадрат Пирсмана); ** $p < 0,05$

* $p < 0,0001$ significant differences (Pearceman psi-square); ** $p < 0,05$

Таб. 5 Распределение МРТ-изменений в зависимости от влияния на прогноз заболевания.
Tab. 5 Distribution of MRI changes according to their impact on disease prognosis.

Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибкаа	Асимпто- тическая Знч..b	Асимптотический 95% До- верительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Структурная форма	,577	,034	,026*	,510	,644
Очаги патологической плотности в веществе мозга слева	,592	,034	,008*	,525	,659
Очаги патологической плотности справа	,564	,035	,066	,496	,632
Очаги патологической плотности единичные	,504	,035	,902	,436	,572
Очаги патологической плотности глиозные	,575	,034	,030*	,508	,643
Очаги патологической плотности височные	,587	,034	,012*	,520	,655
Очаги патологической плотности лобные	,601	,034	,004*	,534	,668
ФКД слева	,538	,035	,269	,470	,607

*значимые предикторы удовлетворительного качества

* significant predictors of satisfactory quality

Таблица 6. Распределение изменений в ВЭМ сна у детей и подростков с эпилепсией
Table 6. Distribution of changes in sleep Video EEG in children and adolescents with epilepsy

Характер ЭЭГ-изменений	Эпилепсия с АН 96 чел.	Эпилепсия без АН 38 чел.
Спайки/ОВ	66 (62,8%)**	16 (42,1%)
КОМВ	80 (83%)	30 (78,9%)
Полиспайк	6 (6,3%)	3 (7,8%)
Феномен ВБС	20 (20,8%)*	1 (2,6%)
ФПО	21 (21,8%)	3 (7,8%)
Угнетение фоновой активности	56 (58,3%)*	8 (21,1%)
Усиление быстрой волновой активности	32 (33,3)**	3 (7,8%)
Асимметрия основного ритма	24 (25%)	4 (10,5%)

* $p < 0,0001$ достоверные различия (хи-квадрат Пирсмана); ** $p < 0,001$

* $p < 0,0001$ significant differences (Pearceman's psi-square); ** $p < 0,001$

Таблица 7. Распределение пациентов с эпилепсией в зависимости от сроков редукции эпилептиформной активности в ЭЭГ
Table 7. Distribution of patients with epilepsy depending on the terms of reduction of epileptiform activity in EEG

Длительность сохранения эпилептиформной активности в ЭЭГ	Эпилепсия с АН 96 чел.	Эпилепсия без АН 38 чел.
Менее 1 года	0	21 (41,7%)*
От 1 до 3 лет	32 (15,4 %)	7 (8,3%)
Более 3-х лет	174 (84,6%)	26 (50,0 %)**

* $p < 0,001$ достоверные различия (критерий Фишера); ** $p < 0,01$

* $p < 0.001$ reliable differences (Fisher's criterion); ** $p < 0.01$

наличии общих энцефалопатических изменений. Аффективные нарушения не имеют отдельных электроэнцефалографических коррелятов или специфических изменений биоэлектрической активности, однако, сохранение эпилептиформных проявлений в ЭЭГ, определяющих отсутствие полной ремиссии эпилептического процесса, а также наличие энцефалопатических изменений, определяющих общее состояние коры головного мозга, могут способствовать развитию аффективных нарушений у детей и подростков. Влияние сохранения эпилептиформной активности на развитие аффективных нарушений представлено в Табл.7.

По данным Табл.7, у пациентов значимо чаще отмечается наличие аффективных нарушений при сохранении эпилептиформной активности в ЭЭГ более 3-х лет, в случае редукции эпилептиформной активности в течение 1 года наблюдения аффективные нарушения у пациентов не развиваются.

Таким образом, проблема аффективных нарушений у детей и подростков при эпилепсии яв-

ляется не менее значимой и распространенной, чем у взрослых. Даже в отсутствие приступов, наличие аффективных нарушений приводит к развитию дезадаптации. Аффективные проявления могут различаться как в зависимости от формы эпилепсии, так и от пола пациентов, что необходимо учитывать при назначении дополнительной терапии. Возраст появления депрессивных расстройств становится все более младшим, а степень выраженности проявлений усиливается, достигая отчетливых клинических показателей депрессии к 16 годам.

Данные инструментальных исследований дополняют клиническую картину, помогая определить, являются ли аффективные нарушения коморбидными или относятся психопатологическим проявлениям основного заболевания, что необходимо учитывать в терапии эпилепсии с аффективными нарушениями.

Литература / References

1. Абрамович Г.Б., Харитонов Р.А. Эпилептические психозы у детей и подростков. Л.: Медицина. 1979.
Abramovich G.B., Kharitonov R.A. Epilepticheskiye psikhozy u detey i podrostkov. L.: Meditsina. 1979. (In Russ.).
2. Бегги Э., Монтичелли М.Л. Диагностика и лечение эпилепсии у детей. М.: Можайск — Терра. 1997.
Beggi E., Monticelli M.L. Diagnostika i lecheniye epilepsii u detey. M.: Mozhaysk — Terra. 1997. (In Russ.).
3. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М. 2002.
Belova A.N. Shkaly, testy i oprosniki v medicinskoj rehabilitacii. M. 2002. (In Russ.).
4. Буторина Н.Е., Малинина Е.В. Резидуально-органический психосиндром и многоосевая система классификации с позиций детской психиатрии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2001;3:47-51.
Butorina NYe, Malinina YeV. Residual-organic psychosyndrome and the multiaxial classification system from a child psychiatry perspective. Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii. 2001;3:47-51. (In Russ.).
5. Гузева В.И., Гузева В.В., Охрим И.В., Касумов В.Р. Качество жизни детей с эпилепсией (психоневрологические и социальные аспекты). Ученые записки Спбгму им. акад. И.П. Павлова. 2016;23(4):12-17.
Guzeva VI, Guzeva VV, Okhrim IV, Kasumov VR. Quality of life of children with epilepsy (neuropsychiatry and social aspects). Uchenyye zapiski Spbgmu im. akad. I.P. Pavlova. 2016. 2016;23(4):12-17. (In Russ.).
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. Москва: ООО «БИНОМ». 2019.
Karlova V.A. Epilepsiya u detey i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin. 2-ye izdaniye. Moskva: OOO «BINOM». 2019. (In Russ.).
7. Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е., Сергеев И.И. Психиатрия: Учебник. 2-е изд., доп., пер. М.: Медпресс-информ. 2002.

- Korkina M.V., Lakosina N.D., Ličko A.E., Sergeev I.I. *Psihiatriâ: Učebnik. 2-e izd., dop., per. M.: Medpress-inform. 2002. (In Russ.)*.
8. Мухин К.Ю. и др. *Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Четвертое издание. М.: ООО «БИНОМ». 2018.*
Mukhin K.Yu. i dr. *Epilepticheskiye sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Chetvertoye izdaniye. M.: ООО «BINOM». 2018. (In Russ.)*.
 9. Попов Ю.В., Яковлева Ю.А., Семенова С.В. *Комплексная оценка социальной адаптации детей и подростков, больных эпилепсией с психическими расстройствами и их реабилитация. Методические рекомендации. СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. СПб. 2009.*
 10. Popov Yu.V., Yakovleva Yu.A., Semenova S.V. *Kompleksnaya otsenka sotsial'noy adaptatsii detey i podrostkov, bol'nykh epilepsiyey s psikhicheskimi rasstroystvami i ikh rehabilitatsiya. Metodicheskiye rekomendatsii. SPb NIPNI im. V.M. Bekhtereva. SPb. 2009. (In Russ.)*.
 11. Темин П.А., Никанорова М.Ю. *Диагностика и лечение эпилепсии у детей. М.: Можайск-Терра. 1997.*
Temin P.A., Nikanorova M.Yu. *Diagnostika i lecheniye epilepsii u detey. M.: Mozhaysk-Terra. 1997. (In Russ.)*.
 12. Шкала всесторонней оценки психического состояния: *Методическое руководство. СПб. 2003.*
The scale of comprehensive assessment of mental health: Methodological guidance. St. Petersburg. 2003. (In Russ.).
 13. Яковлева Ю.А., Киссин М.Я., Гуменник Е.В., Семенова С.В. *Особенности патогенеза коморбидных психических расстройств при эпилепсии у детей и подростков. Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2023;57(4):90-99.*
 14. Aicardi J. *Epilepsy in brain injured children. Dev. Med. Child Neurol. 1990;32:191—202.*
 15. Allen AN, Seminog OO, Goldaere MJ. *Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies. BMC Neurol. 2013;13:189–194.*
 16. Bell GS, Sander JW. *Suicide and epilepsy. Journal Current Opinion in Neurology. 2009;22(2):174-178.*
 17. Blumer D. *The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. D. Blumer, G. Montouris, K. Davies. Epilepsy Behav. 2004.*
 18. Greenlee BA, Ferrell RB, Kauffman CI, et al *Complex partial seizures and depression. Curr. Psychiatry Rep. 2003;5(5):410—416.*
 19. Hesdorffer DC. *Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders. CNS Spectr. 2016;21(3):230-8.*
 20. Jones JE, Watson R, Sheth R, Caplan R, Koehn M, Seidenberg M. *Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2007;49:493-7.*
 21. Kanner AM. *Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? Epilepsy Behav. 2016;64:306—308.*
 22. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H. *Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. Brain Dev. 2019;41(1):77–84.*
 23. Oka E, Yamatogi Y, Ichiba N. *Psychotic symptoms in childhood epilepsy—an electroencephalographic study. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1983;37(3):239—244.*

Сведения об авторе

Яковлева Юлия Александровна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения психических расстройств у лиц молодого возраста ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. E-mail: yua.08@mail.ru

Поступила 13.09.2024

Received 13.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024

<https://www.bekhterevreview.com>

ПОДПИСКА

НА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**«Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева»**

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.

Подписной индекс в Объединенном каталоге Пресса России **70232**
В интернет-каталоге Пресса рф.ru https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e70232/

