

Consortium PSYCHIATRICUM

2023 | Volume 4 | Issue 1 | www.consortium-psy.com | ISSN 2712-7672 (Print) | ISSN 2713-2919 (Online)

Изменения экспрессии длинных некодирующих РНК при шизофрении

CP219

Эффективность применения
релаксационного сценария
в технологии виртуальной
реальности в отношении
коморбидных симптомов
тревоги и астении в условиях
соматического стационара:
пилотное сравнительное
рандомизированное открытое
исследование
CP221

Современные подходы к
диагностике когнитивного
снижения и болезни
Альцгеймера: нарративный
обзор литературы
CP716

История одного юбилея:
к 245-летию Московской
Преображенской больницы для
душевнобольных
CP3704



Consortium PSYCHIATRICUM

Founder & Editor-in-Chief

George P. Kostyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3073-6305

Deputy Editors-in-Chief

Olga A. Karpenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0958-0596

Sergei A. Trushchelev (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4836-3129

Editorial Board

Michel Botbol (Brest, France) ORCID: 0000-0001-8938-8651

Vladimir P. Chekhonin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Wolfgang Gaebel (Düsseldorf, Germany) SCOPUS: 12766622100

Helen Herrman (Melbourne, Australia) ORCID: 0000-0003-3064-1813

Roy Abraham Kallivayalil (Thiruvalla, India) ORCID: 0000-0002-1991-3796

Tatiana P. Klyushnik (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5148-3864

Mario Maj (Naples, Italy) ORCID: 0000-0001-8408-0711

Alexander A. Makarov (Moscow, Russia) SCOPUS: 35494843600

Elena S. Molchanova (Bishkek, Kirgizstan) ORCID: 0000-0002-4268-9008

Nikolay G. Neznanov (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5618-4206

Nikolay A. Bokhan (Tomsk, Russia) ORCID: 0000-0002-1052-855X

Alexander G. Sofronov (St. Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Kathleen Pike (New York, USA) ORCID: 0000-0003-4584-4250

Stefan Priebe (London, UK) ORCID: 0000-0001-9864-3394

Geoffrey Reed (New York, USA) ORCID: 0000-0002-6572-4785

Anita Riecher-Rössler (Basel, Switzerland) ORCID: 0000-0001-6361-8789

Norman Sartorius (Geneva, Switzerland) ORCID: 0000-0001-8708-6289

Naotaka Shinfuku (Fukuoka, Japan) ORCID: 0000-0002-7390-9077

Sir Graham Thornicroft (London, UK) ORCID: 0000-0003-0662-0879

Alisa V. Andryuschenko (Moscow, Russia) RSCI: 8864-3341

Maya A. Kulygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4255-8240

Marija Mitkovic Voncina (Belgrade, Serbia) SCOPUS: 57191430028

Denis S. Andreyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3349-5391

Alexey V. Pavlichenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2742-552X

Natalia D. Semenova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7698-1018

Timur S. Syunyakov (Tashkent, Uzbekistan) ORCID: 0000-0002-4334-1601

Consortium Psychiatricum

Peer-reviewed quarterly medical journal

Editor

Alina Kuandyk (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Assistant Editor

Teona G. Chanturiya (Moscow, Russia)

Director of Marketing & Communications

Elena A. Makova (Moscow, Russia)

Publisher

Eco-Vector

Address: 3A, Aptekarskiy lane,
Saint-Petersburg, Russia 191186

Phone: +7 (812) 648-83-66

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: www.eco-vector.com

Editorial office

Address: 2, Zagorodnoe shosse,
Moscow, Russia 117152

Phone: +7 (495) 952-11-14

E-mail: editor@consortium-psy.com

WEB: www.consortium-psy.com

By decision of Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB), on 06.12.2022 the scientific journal Consortium Psychiatricum was accepted for indexing in the Scopus database. The corresponding entry can be found in the Scopus Title list published in February 2023 at Elsevier.com.

Based on the letter by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation from 06.12.2022 № 02-1198, journals, included in the international database Scopus, are equivalent to the K1 category publications of the Commission's List.

Scopus Title list



Volume 4 Issue 1

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Frequency: 4 times a year. Signed for printing: 28.03.2023

Printing House: Mediicolor LLC, 19, Signalny proesd, Moscow, Russia, 127273

© Eco-Vector, 2023

This is an Open Access journal, articles available online under the CC BY 4.0 license. The editorial board and editors are not responsible for the published advertising materials. The articles present the authors' point of view, which may not coincide with the opinion of the editors and publisher. Subscription to the print version of the journal available on www.consortium-psy.com

Главный редактор и учредитель

Георгий Костюк (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-3073-6305

Заместители главного редактора

Ольга Карпенко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-0958-0596

Сергей Трущелев (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4836-3129

Редакционная коллегия

Мишель Ботболь (Брест, Франция) ORCID: 0000-0001-8938-8651

Владимир Чехонин (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Вольфганг Гебель (Дюссельдорф, Германия) SCOPUS: 12766622100

Хелен Херрман (Мельбурн, Австралия) ORCID: 0000-0003-3064-1813

Рой Абрахам Калливаялил (Тирувалла, Индия) ORCID: 0000-0002-1991-3796

Татьяна Ключник (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-5148-3864

Марио Май (Неаполь, Италия) ORCID: 0000-0001-8408-0711

Александр Макаров (Москва, Россия) SCOPUS: 35494843600

Елена Молчанова (Бишкек, Кыргызстан) ORCID: 0000-0002-4268-9008

Николай Незнанов (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-5618-4206

Николай Бохан (Томск, Россия) ORCID: 0000-0002-1052-855X

Александр Софронов (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Кейтлин Пайк (Нью-Йорк, США) ORCID: 0000-0003-4584-4250

Стефан Прибе (Лондон, Великобритания) ORCID: 0000-0001-9864-3394

Джеффри Рид (Нью-Йорк, США) ORCID: 0000-0002-6572-4785

Анита Рихер-Рёсслер (Базель, Швейцария) ORCID: 0000-0001-6361-8789

Норман Сарториус (Женева, Швейцария) ORCID: 0000-0001-8708-6289

Наотакэ Синфуку (Фукуока, Япония) ORCID: 0000-0002-7390-9077

Сэр Грэхэм Торникрофт (Лондон, Великобритания) ORCID: 0000-0003-0662-0879

Алиса Андрущенко (Москва, Россия) RSCI: 8864-3341

Майя Кулыгина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4255-8240

Мария Миткович Вончина (Белград, Сербия) SCOPUS: 57191430028

Денис Андреюк (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-3349-5391

Алексей Павличенко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-2742-552X

Наталья Семёнова (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-7698-1018

Тимур Сюняков (Ташкент, Узбекистан) ORCID: 0000-0002-4334-1601

Consortium Psychiatricum

Научный медицинский журнал

Редактор

Алина Куандык (Нур-Султан, Казахстан)

Менеджер редакции

Теона Чантурия (Москва, Россия)

Директор по маркетингу и связям с общественностью

Елена Макова (Москва, Россия)

Издатель

Эко-Вектор

Адрес: 191186, Россия, Санкт-Петербург,

Аптекарский пер. д.3

Телефон: +7 (812) 648-83-66

E-mail: info@eco-vector.com

Сайт: www.eco-vector.com

Контакты редакции

Почтовый адрес: 117152, Россия,

Москва, Загородное шоссе, 2

Телефон: +7 (495) 952-11-14

E-mail: editor@consortium-psy.com

Сайт: www.consortium-psy.com

В соответствии с решением Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB), научный журнал Consortium Psychiatricum принят к индексации в базе данных Scopus с 06.12.2022. Соответствующую запись можно найти в Scopus Title list, опубликованном в феврале 2023 г. на сайте издательства Elsevier.com.

На основании Письма ВАК Минобрнауки России от 06.12.2022 № 02-1198 журналы, входящие в международную базу данных Scopus, приравниваются к изданиям категории K1 Перечня ВАК.

Список журналов, индексируемых в Scopus



Том 4 Выпуск 1

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-78122 от 13 марта 2020 г. Периодичность: 4 раза в год. Дата выхода в свет: 28.03.2023.

Типография: ООО "Медиаколор", 127273, г. Москва, Сигнальный проезд, д. 19. Тираж: 350 экз. Распространяется бесплатно

Содержание

ИССЛЕДОВАНИЕ

Изменения экспрессии длинных некодирующих РНК при шизофрении

CP219

Туан Нгуен, Ольга Ефимова, Артем Токарчук,
Анна Морозова, Яна Зоркина, Денис Андрюк,
Георгий Костюк, Филипп Хайтович

Комбинированное лечение депрессии вортиоксетином и антипсихотиками второго поколения в период формирования ремиссии при шизофрении (данные промежуточного анализа)

CP3728

Александр Резник, Тимур Сюняков,
Александр Мудрак, Николай Захаров, Жанна Попова,
Анастасия Хорошилова, Илона Хурбатова,
Алина Сайфулина, Антон Елисеенко,
Татьяна Матвиевская, Ангелина Ханнанова

Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности в отношении коморбидных симптомов тревоги и астении в условиях соматического стационара: пилотное сравнительное рандомизированное открытое исследование

CP221

Таисия Лепилкина, Аллан Бениашвили, Роман Черемин,
Наталья Малюкова, Маргарита Морозова,
Михаил Богданов, Денис Бурминский, Сергей Потанин,
Светлана Родкина, Георгий Рупчев, Маргарита Эип

ОБЗОР

Современные подходы к диагностике когнитивного снижения и болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы

CP716

Александра Очнева, Кристина Соловьева,
Валерия Савенкова, Анна Иконникова,
Дмитрий Грядунов, Алиса Андрющенко

ИНФОРМАЦИЯ

История одного юбилея: к 245-летию Московской Преображенской больницы для душевнобольных

CP3704

Лариса Бурьгина, Сергей Голубев,
Оксана Филипченко

Изменения экспрессии длинных некодирующих РНК при шизофрении

Dysregulation of long intergenic non-coding RNA expression in the schizophrenia brain

doi: 10.17816/CP219

Оригинальное исследование

Tuan Nguyen¹, Olga Efimova¹, Artem Tokarchuk¹,
Anna Morozova^{2,3}, Yana Zorkina^{2,3}, Denis Andreyuk³,
George Kostyuk³, Philipp Khaitovich¹

¹ V. Zelman Center for Neurobiology and Brain Restoration,
Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

² V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry
and Narcology of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

³ Mental-health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev,
Moscow, Russia

Туан Нгуен¹, Ольга Ефимова¹, Артем Токарчук¹,
Анна Морозова^{2,3}, Яна Зоркина^{2,3}, Денис Андреюк³,
Георгий Костюк³, Филипп Хайтович¹

¹ Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени
Владимира Зельмана, АНОО ВО «Сколковский институт
науки и технологий», Москва, Россия

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

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1
им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города
Москвы», Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Transcriptomic studies of the brains of schizophrenia (SZ) patients have produced abundant but largely inconsistent findings about the disorder's pathophysiology. These inconsistencies might stem not only from the heterogeneous nature of the disorder, but also from the unbalanced focus on particular cortical regions and protein-coding genes. Compared to protein-coding transcripts, long intergenic non-coding RNA (lincRNA) display substantially greater brain region and disease response specificity, positioning them as prospective indicators of SZ-associated alterations. Further, a growing understanding of the systemic character of the disorder calls for a more systematic screening involving multiple diverse brain regions.

AIM: We aimed to identify and interpret alterations of the lincRNA expression profiles in SZ by examining the transcriptomes of 35 brain regions.

METHODS: We measured the transcriptome of 35 brain regions dissected from eight adult brain specimens, four SZ patients, and four healthy controls, using high-throughput RNA sequencing. Analysis of these data yielded 861 annotated human lincRNAs passing the detection threshold.

RESULTS: Of the 861 detected lincRNA, 135 showed significant region-dependent expression alterations in SZ (two-way ANOVA, BH-adjusted $p < 0.05$) and 37 additionally showed significant differential expression between HC and SZ individuals in at least one region (post hoc Tukey test, $p < 0.05$). For these 37 differentially expressed lincRNAs (DEs), 88% of the differences occurred in a cluster of brain regions containing axon-rich brain regions and cerebellum. Functional annotation of the DEL targets further revealed stark enrichment in neurons and synaptic transmission terms and pathways.

CONCLUSION: Our study highlights the utility of a systematic brain transcriptome analysis relying on the expression profiles measured across multiple brain regions and singles out white matter regions as a prospective target for further SZ research.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Исследования транскриптома мозга пациентов с диагнозом шизофрении (ШЗ) не дали однозначной картины механизмов, лежащих в основе этого расстройства. Данная проблема связана не только с возможной гетерогенностью ШЗ, но также с несбалансированным фокусом исследований на определенных областях коры полушарий и экспрессии белок-кодирующих генов. По сравнению с белок-кодирующими генами, длинные некодирующие РНК (дкРНК) демонстрируют значительно большую специфичность и динамику паттернов экспрессии, что позиционирует их как перспективные маркеры молекулярных изменений мозга при ШЗ. Кроме того, растущее понимание системного характера ШЗ требует более систематического анализа экспрессии дкРНК, охватывающего множественные регионы мозга.

ЦЕЛЬ: Идентифицировать и интерпретировать изменения профилей экспрессии дкРНК при ШЗ в 35 регионах мозга.

МЕТОДЫ: Мы провели анализ транскриптома 35 областей мозга четырех пациентов с диагнозом ШЗ и четырех человек из группы контроля, используя высокопроизводительное секвенирование РНК.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Из 861 детектированной дкРНК 135 продемонстрировали глобально значимые изменения уровней экспрессии при ШЗ (двусторонний дисперсионный анализ, скорректировано методом Бенджамини–Хохберга $p < 0,05$). Из них 37 дкРНК показали значимые изменения, локализованные в одном или нескольких регионах мозга (тест Тьюки, $p < 0,05$). Из этих изменений 88% произошли в регионах белого вещества мозга и мозжечке. Функциональная аннотация 37 дкРНК выявила значимую корреляцию с генами нейронов и генами, кодирующими элементы синаптической передачи сигнала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Наше исследование подчеркивает полезность систематического анализа транскриптома мозга и выделяет области белого вещества в качестве перспективной цели для дальнейших исследований ШЗ.

Keywords: *schizophrenia; long intergenic non-coding RNA; lincRNA; white matter; transcriptome; brain*

Ключевые слова: *шизофрения; длинные некодирующие РНК; дкРНК; белое вещество; транскриптом; головной мозг*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения (ШЗ) — это расстройство, обусловленное нарушением развития нервной системы, которое входит в число 15 инвалидизирующих заболеваний, сильнее всего ухудшающих качество жизни больных по всему миру [1]. Несмотря на десятилетия научных исследований, этиология заболевания остается неясной по причине его сложности, гетерогенности и полигенности. Геномные аномалии могут частично обуславливать значительную наследуемость ШЗ. Тем не менее, использование их в качестве диагностических маркеров или этиологических факторов ограничено из-за недостаточных данных о развитии

данного заболевания, что предполагает существенную роль эпигенетических и средовых факторов [2]. Анализ экспрессии генов может помочь установить связь между геномными и средовыми факторами риска, это многообещающий подход к изучению патофизиологии заболевания.

Во многих регионах головного мозга пациентов с ШЗ при проведении нейровизуализационных исследований выявляют структурные и функциональные отклонения. Однако современные молекулярные исследования до сих пор ограничиваются лишь несколькими общепризнанными областями головного мозга. У людей с ШЗ часто выявляют обширное

истончение коры со значительным уменьшением объема мозговой ткани в лобных, височных и теменных долях [3, 4]. Отдельные субрегионы этих долей, а именно дорсолатеральную префронтальную кору и верхнюю височную извилину, обычно выбирают для транскриптомного профилирования психических заболеваний [5, 6]. Аналогичным образом, результаты крупномасштабного исследования, в котором использовали визуализацию подкорковых структур, выявили уменьшение размеров гиппокампа, миндалевидного тела и таламуса [7]. В последующем было проведено множество исследований экспрессии генов в определенных участках этих регионов, особенно в тех, которые имеют функциональное значение для когнитивных способностей и эмоциональной сферы, но результаты неожиданно оказались противоречивыми [8]. Кроме того, в большинстве исследований основное внимание уделялось изучению одного региона, что ограничивало возможность построения молекулярных сетей, лежащих в основе такого комплексного заболевания, как ШЗ. Более того, связанные с ШЗ изменения транскриптома были обнаружены и в других «не столь популярных» отделах головного мозга, таких как теменная доля [9] и мозжечок [10, 11]. Тем не менее, эти области практически не изучались в рамках психиатрических исследований, поэтому их участие в механизмах патогенеза ШЗ остается неизвестным.

Длинная некодирующая РНК (днРНК) играет критическую роль в регуляции экспрессии генов в головном мозге, и нарушение этой регуляции коррелирует с возникновением различных психических заболеваний, в том числе с ШЗ [12, 13]. Несмотря на то, что, подобно белок-кодирующим транскриптам, днРНК обычно синтезируется РНК-полимеразой II, она значительно превосходит мРНК по разнообразию, особенно в нервной ткани [14]. Тем не менее, большинство исследований экспрессии генов в посмертных образцах ткани головного мозга были посвящены изучению белок-кодирующих РНК, оставляя некодирующий компонент транскриптома неисследованным. В головном мозге многие днРНК специфически экспрессируются в определенных областях и на определенных стадиях развития [14, 15]. Следовательно, изменения паттернов экспрессии днРНК могут быть связаны с отклонениями в программировании индивидуального развития организма, которые

предполагает дизонтогенетическая гипотеза этиологии ШЗ. В последнее время появляются новые данные, подтверждающие наличие у все большего числа днРНК способности выполнять регулируемую функцию на различных уровнях экспрессии генов, влияющих на биологические процессы, включая дифференцировку нейронов и иммунный ответ [15]. Вследствие широкого распространения коморбидности и значительного совпадения поведенческих симптомов среди разных психических заболеваний многие потенциальные днРНК с регулирующей функцией могут быть связаны с более чем одним заболеванием [16].

Самый большой класс днРНК составляют длинные межгенные некодирующие РНК (дмнРНК), которые, помимо того, что обладают необходимой длиной и не подвергаются трансляции (критерии днРНК), еще и не перекрываются с последовательностями, кодирующими белки. По сравнению с мРНК, дмнРНК менее консервативны, менее эффективно подвергаются сплайсингу и обладают более высокой специфичностью по отношению к тканям, несмотря на сходные пути биогенеза [17]. Помимо перекрывающихся признаков, есть несколько других аспектов, подтверждающих различие между дмнРНК и другими внутригенными днРНК [18]. В данном исследовании мы идентифицировали дмнРНК, связанные с ШЗ, и аннотировали их биологические функции путем сравнения транскриптомов 35 анатомических регионов, соответствующих 10 анатомическим отделам при посмертной оценке образцов головного мозга четырех здоровых лиц и четырех пациентов с диагнозом ШЗ (рис. 1, табл. S1 в Приложении).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Сравнительное исследование с использованием посмертных образцов головного мозга проведено совместно ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ и АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий». Критерием включения для пациентов с ШЗ был диагноз «параноидная шизофрения» (F20), установленный в соответствии с МКБ-10. Критериями включения для здоровых людей контрольной группы (ЗК), были: отсутствие в анамнезе психических расстройств или других заболеваний, связанных с поражением головного мозга; возраст и пол, соответствующие таковым у пациентов из группы ШЗ.

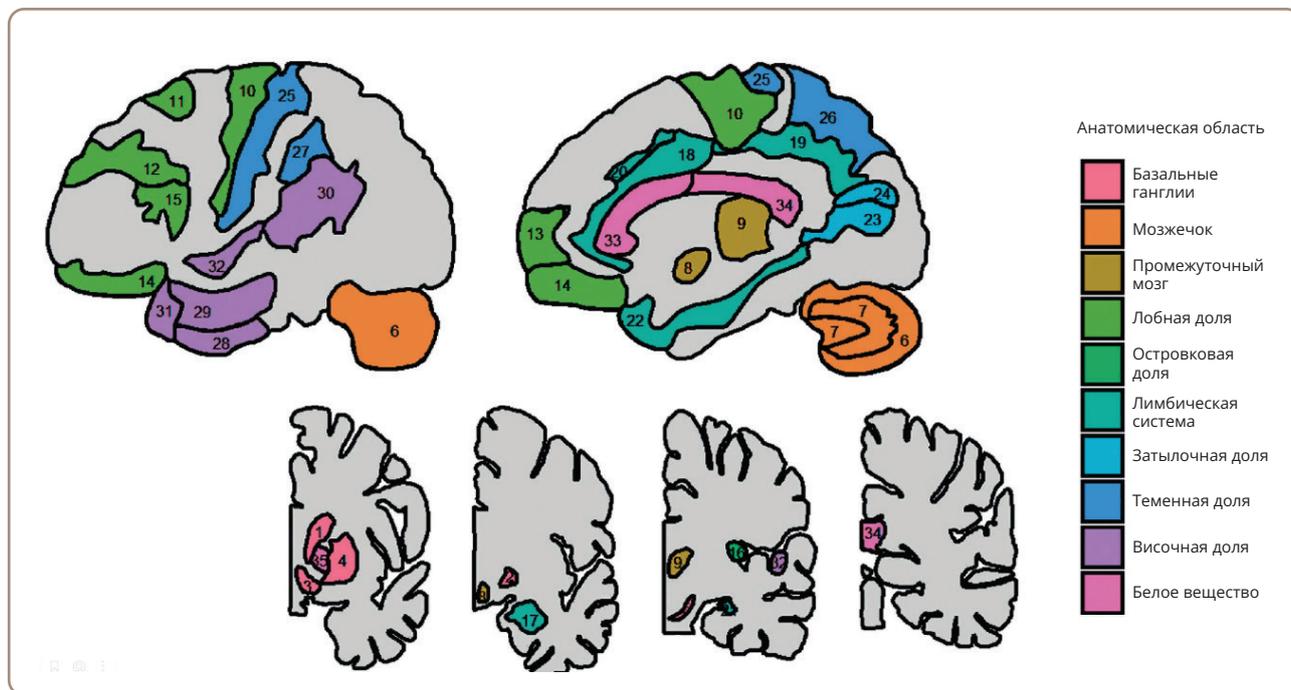


Рисунок 1. Схематическое изображение 35 исследованных регионов головного мозга человека.

Примечание: Цвета обозначают анатомические области, включающие регионы, представляющие интерес. Числа в окрашенных регионах указывают на соответствующие анатомические структуры, перечисленные в табл. S1 в Приложении.

Критериями включения, общими для обеих групп, были: письменное информированное согласие на посмертный сбор образцов головного мозга для любых видов некоммерческих биологических исследований и анонимная обработка социально-демографических, медицинских, психометрических данных; внезапная смерть без длительного агонирующего состояния от причин, не связанных непосредственно с функциями головного мозга; и интервал сбора образцов тканей менее 24 часов после смерти.

Образцы головного мозга

В нашем исследовании использовали образцы, полученные из восьми замороженных препаратов головного мозга — четырех здоровых доноров (ЗК) и четырех доноров с диагнозом ШЗ (табл. S2 в Приложении). Посмертные образцы головного мозга человека были предоставлены биобанком контрактной исследовательской организации (CRO) ООО «Национальный биосервис», Санкт-Петербург, Российская Федерация. Информированное согласие на использование тканей человека для исследований было получено в письменной форме от всех доноров или ближайших родственников представителем контрактной организации

биобанка. Ткани головного мозга всех участников контрольной группы были признаны патологически неизменными, согласно оценке, выполненной врачами-патологоанатомами психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева. Из каждого препарата головного мозга были получены срезы замороженных образцов из 35 областей, перечисленных в табл. S1 в Приложении, без предварительного оттаивания. Приготовленные образцы затем хранили при температуре -80°C вплоть до процедуры экстракции РНК.

Создание библиотеки РНК и оценка данных секвенирования

Из блока ткани массой примерно 30 миллиграмм каждого образца выделили РНК в соответствии с протоколом производителя по экстракции РНК с использованием лизирующего реагента QIAzol без каких-либо модификаций [19]. После измерения целостности и концентрации РНК создавались библиотеки для секвенирования в соответствии с протоколом отбора РНК с использованием полиаденилирования (poly-A selection) по методике производителя без каких-либо модификаций [20]. Библиотеки секвенировали с использованием платформы Illumina HiSeq 4000.

Для оценки качества необработанных прочтений (ридов) использовали программу FastQC [21]. Авторы также использовали программу Trimmomatic [22] для удаления некачественных прочтений и всех последовательностей адаптеров, идентифицированных ранее или предоставленных Trimmomatic. Авторы выполнили картирование полученных прочтений и сопоставление с референтным геномом человека GRCh38 с помощью программы HISAT2 [23]. Числовая матрица, содержащая данные о количестве экспрессируемых генов, была получена с использованием инструмента Stringtie и выражена в транскриптах на миллион (TPM) [24]. Аннотации генов были получены с помощью программы Ensembl v91 [25].

Анализ дифференциальной экспрессии генов

Гены, идентифицированные как длинные межгенные некодирующие РНК (дмнРНК) и белок-кодирующие (мРНК) с помощью Ensembl, были отобраны для последующего анализа. При анализе образцов как контрольной группы, так и пациентов с ШЗ, учитывали только гены, для значений экспрессии которых было выявлено не более двух нулевых значений покрытия среди восьми образцов, представляющих каждый регион головного мозга (двухнулевой порог). Результаты подсчета TPM были преобразованы в логарифмическую шкалу с помощью пакета DESeq2 [26]. Уровни экспрессии были скорректированы с учетом качества образца с помощью анализа линейной регрессии со значениями RIN (число целостности РНК). Наконец, для каждого участника авторы использовали нормализацию по донору, вычитая средние значения логарифмически преобразованных значений экспрессии, рассчитанные на основании данных экспрессии в 35 регионах данного мозга, из региональных значений экспрессии соответствующего донора. Авторы провели анализ главных компонент (Principle Component Analysis) с целью визуализировать вариации среди 280 исследованных образцов мозга, используя данные о нормализованных по донорам уровнях экспрессии 861 детектированной дмнРНК. На основе региональных средних значений в объединенных группах ЗК и ШЗ были выделены три кластера регионов головного мозга с помощью метода иерархической кластеризации, в котором расстояния были рассчитаны как один минус коэффициенты корреляции Пирсона, а кластеры были определены с помощью функции связи Уорда.

Для набора данных дмнРНК был проведен тест Левена с целью исключения генов с высокой гетероскедастичностью (пороговым значением для исключения был $p < 0,05$). В результате было получено 768 детектированных дмнРНК со сбалансированной дисперсией. Для выявления транскриптов со значимыми различиями при оценке взаимодействия переменных ($p < 0,05$ после коррекции методом Бенджамини-Хохберга) был выполнен двусторонний дисперсионный анализ (ANOVA), включающий эффект региона и заболевания (диагноз), проведенный на основании нормализованных по донору RIN-скорректированных \log_{10} -трансформированных значений экспрессии, выраженных в TPM. Эти транскрипты были выбраны для апостериорного (*post hoc*) теста Тьюки. Дифференциально экспрессируемые дмнРНК (DEL) были определены как те, для которых было выявлено значимое различие между двумя состояниями (контрольные здоровые участники и пациенты с ШЗ) в результате теста Тьюки по крайней мере в одном регионе головного мозга. Кратность изменения в пределах региона оценивали путем вычитания среднего значения трансформированной экспрессии контрольной группы из аналогичного значения группы ШЗ. Авторы определили DEL с повышенной экспрессией как те, для которых была продемонстрирована более высокая экспрессия в головном мозге пациентов с ШЗ по сравнению с контрольной группой, а DEL со сниженной экспрессией — как те, для которых наблюдали противоположное изменение экспрессии.

Анализ обогащения

Была рассчитана корреляция Пирсона между нормализованными по донору RIN-скорректированными \log_{10} -трансформированными значениями экспрессии DEL в TPM, и всеми мРНК, отобранными на основании двухнулевого порога, описанного выше. Гены, кодирующие белки, с коэффициентом корреляции $r \geq 0,85$ были определены как потенциальные мишени соответствующих DEL. Для последующего анализа использовали DEL с не менее чем 10 мишенями. Для каждой DEL было проанализировано обогащение ее мишеней с использованием в качестве фонового набора всех кодирующих генов, превышающих порог обнаружения. Анализы представленности функциональных групп генов (терминов) в соответствии с категориями системы Gene Ontology (GO), Киотской энциклопедии

генов и геномов (KEGG) и обогащения сигнальных путей Reactome для всех групп проводили с использованием пакета clusterProfiler R [27]. Термины и пути со скорректированными значениями $p < 0,05$ считались обогащенными.

Авторы составили набор маркерных генов для каждого из восьми основных типов клеток головного мозга на основе опубликованных наборов генов. Для возбуждающих и тормозных нейронов были выбраны пересечения с соответствующими наборами данных из исследований [28, 29]. Аналогичным образом для других нейронных маркеров, микроглии, астроцитов и олигодендроцитов определяли соответствующие пересечения со списками, опубликованными в [28, 30, 31]. Маркеры для клеток-предшественников олигодендроцитов были описаны в [28], а данные о маркерах для эндотелиальных клеток были получены из [29]. Авторы выполнили оценку повышенной представленности этих маркеров в списке мишеней DEL, используя точный критерий Фишера с последующей коррекцией методом Бенджамини–Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Региональные различия экспрессии дмнРНК кластеризуются в областях белого вещества головного мозга

Ранее авторы данного исследования опубликовали данные транскриптомного анализа, охватывающие 33 региона головного мозга здорового человека [28].

В настоящей работе они проанализировали экспрессию генов в тех же 33 регионах головного мозга четырех человек с диагнозом ШЗ и двух дополнительных регионах головного мозга — темпорополярной коре (BA38) и передней части вторичной слуховой коры (BA21a) в группе пациентов с диагнозом ШЗ и в контрольной группе (рис. 1, табл. S1 в Приложении). На основании этих данных авторы выявили экспрессию 861 аннотированной дмнРНК человека, прошедших установленный порога интенсивности. Визуализация изменения экспрессии с использованием анализа методом главных компонент (PCA) показала существенное перекрытие образцов из групп ЗК и ШЗ (рис. 2А), в то время как различия образцов из разных анатомических областей были более очевидными (рис. 2В).

В соответствии с результатами PCA посредством неконтролируемой иерархической кластеризации на основе уровней экспрессии дмнРНК авторы определили три кластера регионов головного мозга, соответствующие анатомической структуре мозга (рис. 3, рис. S1 в Приложении). Первый кластер включает в основном области неокортекса; второй — все проводящие пути и мозжечок; и третий — промежуточный мозг и большую часть базальных ганглиев. Подструктуры лимбической системы принадлежат как кластеру I, так и кластеру III, причем регионы пространственно связаны внутри кластеров.

Экспрессия 135 из 861 детектированной дмнРНК значительно зависела как от наличия заболевания, так и от региона

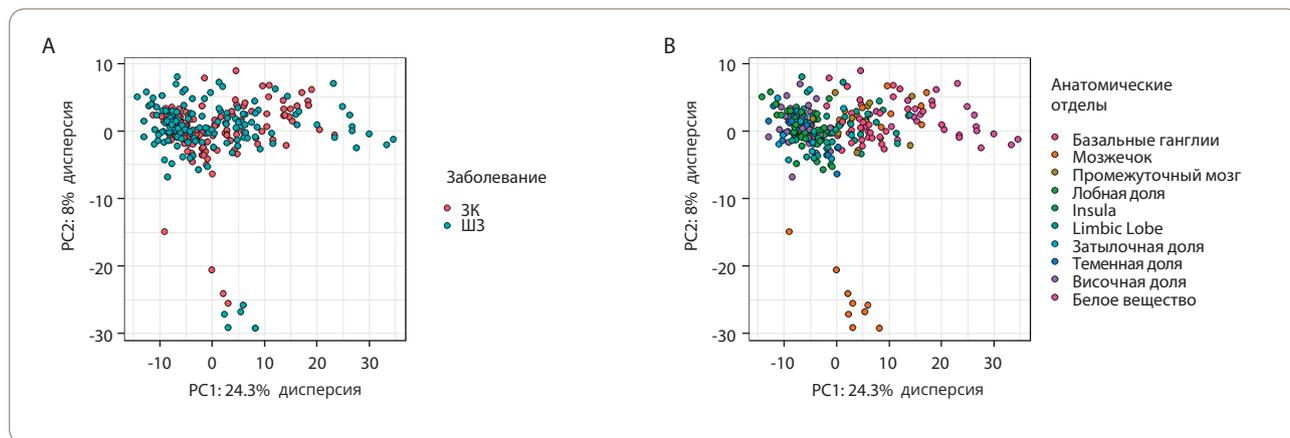


Рисунок 2. Общие паттерны экспрессии дмнРНК в головном мозге человека.

Примечание: (А, В) Анализ методом PCA, демонстрирующий различия в экспрессии дмнРНК среди 280 исследованных образцов головного мозга, окрашенных в соответствии с наличием заболевания (А) или анатомическим положением (В). Каждая точка соответствует образцу головного мозга.

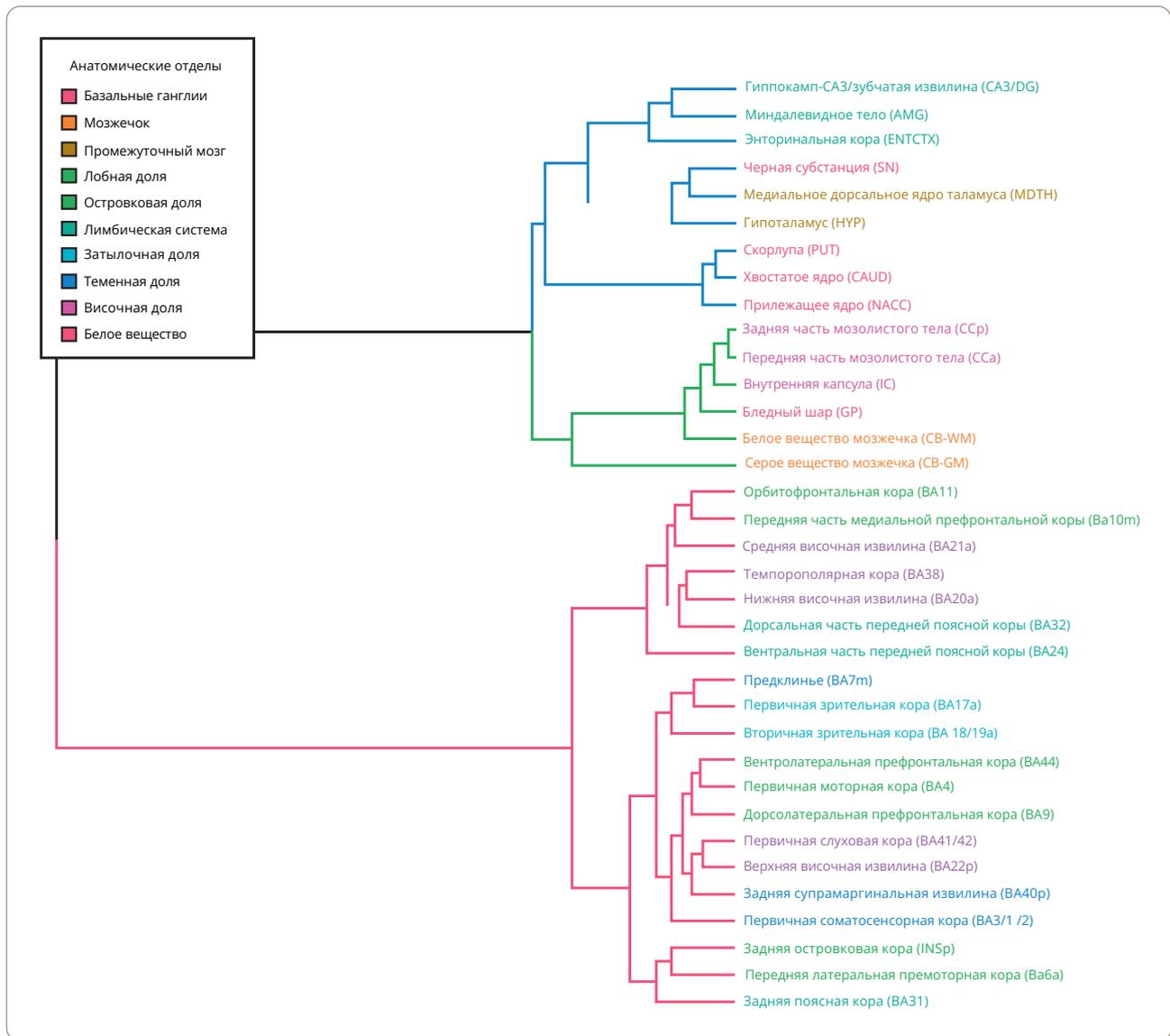


Рисунок 3. Неконтролируемая иерархическая кластеризация областей мозга на основании нормализованных по донорам профилей экспрессии 861 дмнРНК, усредненных по образцам из групп ЗК и ШЗ.

головного мозга (двусторонний ANOVA, скорректированное методом Бенджамини–Хохберга (BH) значение $p < 0,05$ для взаимодействия, исключая 93 гена с неравной дисперсией). Среди этих дмнРНК авторы идентифицировали 37 DEL, для которых были выявлены различия между здоровыми людьми и пациентами с ШЗ, статистически значимые по крайней мере в одном отдельном регионе головного мозга (тест Тьюки, $p < 0,05$; рис. 4А, табл. S3 в Приложении). Из них для четырех DEL была выявлена дисрегуляция в двух регионах, а для остальных — в одном. Кроме того, для 31 из 37 DEL была отмечена разница в уровне экспрессии в два и более раза

между двумя образцами из группы здоровых лиц и пациентов с ШЗ (табл. S3 в приложении). Примечательно, что эти значимые различия не были равномерно распределены по головному мозгу, а были ассоциированы лишь с 10 из 35 исследованных регионов. Большинство этих ассоциаций было обнаружено в регионах, содержащих проводящие аксональные пути: в белом веществе мозжечка было выявлено 2 дмнРНК со сниженной экспрессией и 14 с повышенной экспрессией, а в 3 областях белого вещества головного мозга было выявлено 13 дмнРНК со сниженной экспрессией и 7 — с повышенной экспрессией (рис. 4В).

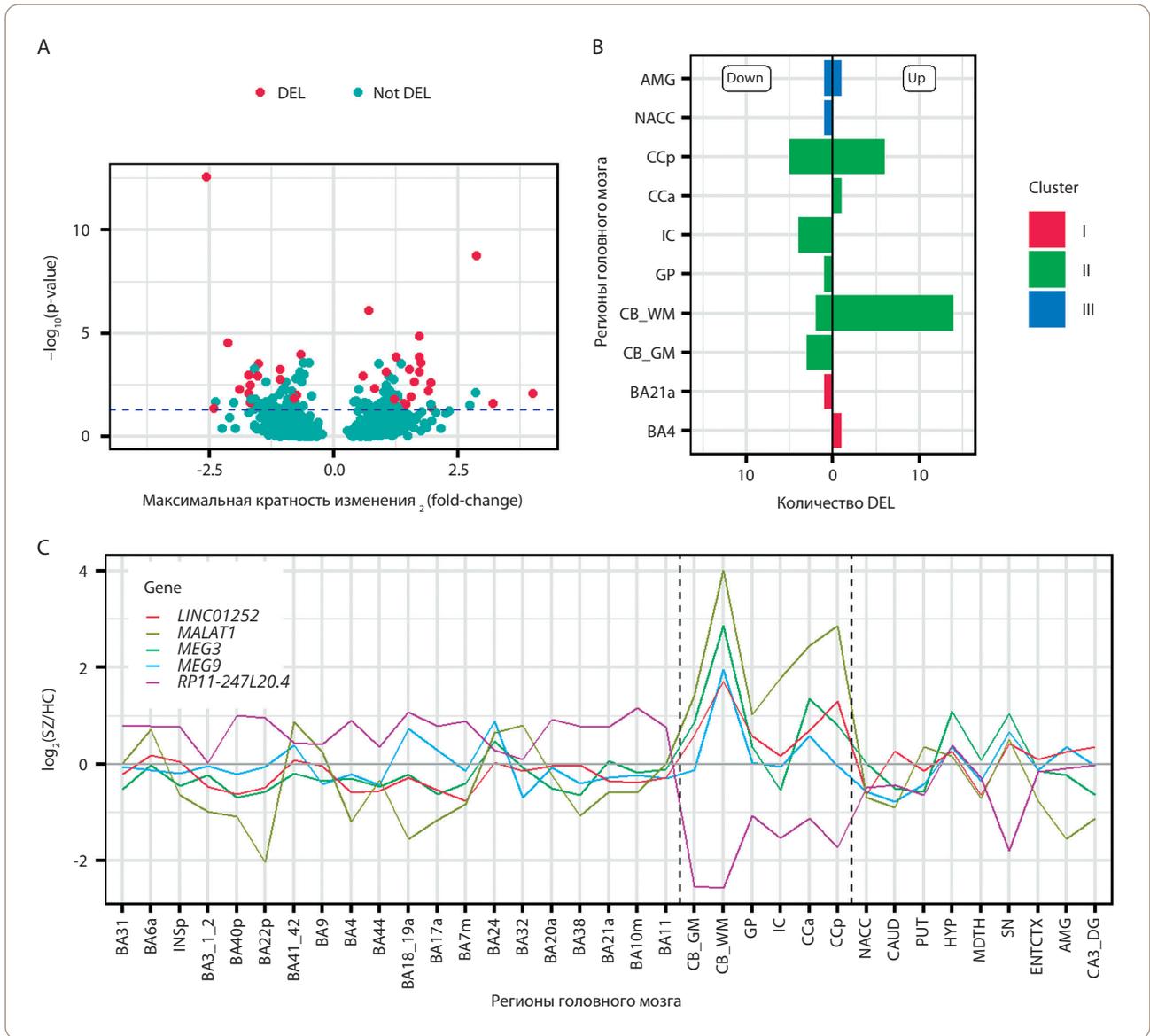


Рисунок 4. Дифференциально экспрессируемые дмРНК (DEL) и соответствующие регионы головного мозга.

Примечание: (A) Volcano диаграмма (volcano plot), демонстрирующая 768 дмРНК, использованных в ANOVA, с отмеченными красным цветом 37 DEL. Вертикальная ось — значение p (ANOVA) скорректированное методом Бен-Джони для тестирования взаимодействия между регионом головного мозга и диагнозом. Пунктирная синяя линия указывает на порог $p = 0,05$. Нанесенные на график значения кратности соответствуют максимальной кратности изменения среди 35 исследованных регионов головного мозга для каждой дмРНК. (B) Количество DEL со сниженной и повышенной экспрессией, идентифицированных в каждом из 10 регионов головного мозга, в которых было выявлено по крайней мере одно значимое различие в экспрессии. Цвета соответствуют кластерам регионов головного мозга, показанным на рис. 2С. (C) Профили различия между уровнями экспрессии в группах ЗК и ШЗ, составленные для пяти DEL с наименьшим значением p при сравнении ШЗ/ЗК, а также для DEL, ранее упоминавшихся в литературе как ассоциированные с ШЗ, или и тех и других. Черные пунктирные линии ограничивают кластер регионов головного мозга, включающий регионы, богатые белым веществом.

DEL, для которых были выявлены наиболее значимые различия в экспрессии между группами ЗК и ШЗ в настоящем исследовании, включали следующие транскрипты: *MEG3*, *RP11-247L20.4* и *LINC01252*. Дисрегуляция всех этих дмРНК была обнаружена в белом веществе мозжечка, а экспрессия *RP11-247L20.4* также была значимо снижена

в сером веществе мозжечка. Авторы проиллюстрировали профили экспрессии этих пяти генов на рис. 4С. Примечательно, что *MALAT1* также являлся геном с наибольшей амплитудой различий среди DEL. Для него было выявлено 16-кратное повышение экспрессии в мозжечке пациентов с ШЗ по сравнению с образцами из группы ЗК.

Повторный анализ опубликованных наборов данных дмнРНК выявил положительную и значимую корреляцию кратности изменений, ассоциированных с ШЗ, между нашими данными и опубликованными данными об экспрессии дмнРНК в миндалевидном теле (два исследования, корреляционный тест Спирмена, $p > 0,45$, $p < 0,03$) [32, 33]; однако для дорсолатеральной префронтальной коры (одно исследование, корреляционный тест Спирмена, $p = 0,15$, $p = 0,39$) [34] подобной корреляции установлено не было (табл. S4 в Приложении).

Функциональная аннотация DEL связывает их с нейропластичностью и нейротрансмиссией

В то время как гены, кодирующие белки человека, как правило, имеют значимую функциональную аннотацию, к подавляющему большинству дмнРНК это не относится. Тем не менее, коэкспрессия транскриптов мРНК и дмнРНК может указывать на функциональную роль некодирующей РНК. Чтобы выполнить такую аннотацию, авторы определили мРНК, сильно коррелирующие с профилем различия экспрессии DEL, как потенциальные мишени соответствующего DEL. В то время как для большинства DEL было выявлено небольшое количество мишеней или они полностью отсутствовали, три DEL коррелировали со значительным количеством мРНК, что в целом составляло 218 из 231 идентифицированных корреляций DEL-мРНК. Эти три DEL включали дмнРНК *RP11-74E22.8* с повышенной экспрессией в белом веществе мозжечка, а также *LINC01963* и *RP11-416I2.1*, обе со сниженной экспрессией во внутренней капсуле, а также в области белого вещества. Кроме того, профили *RP11-74E22.8* и *LINC01963* имели сильную положительную корреляцию (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,76$), и у них было выявлено 17 общих мРНК-мишеней из 71 и 105 мишеней соответственно.

Потенциальные мРНК-мишени трех DEL были значимо связаны с показателями активности нейронов, перечисленными в базе данных GO (гипергеометрический тест, значения p с коррекцией BH $< 0,05$). В частности, мишени мРНК *RP11-416I2.1* были связаны с потенциалзависимыми каналами и нейропластичностью, в то время как мишени двух других DEL были связаны с показателями синаптической передачи и передачи сигналов (рис. 5A, рис. S2A, S2B в Приложении). Анализ обогащения

мишеней мРНК с использованием другой базы данных функциональных аннотаций, KEGG [35], связал четыре пути, включая «цикл синаптических везикул» и «метаболизм аланина, аспартата и глутамата», с мишенями *LINC01963* (рис. S2B в Приложении). Функциональная аннотация с использованием базы Reactome Knowledgebase [36] дала аналогичные результаты: мишени *RP11-416I2.1* были ассоциированы с калиевыми каналами и рецепторами, связанными с G-белком, в то время как две другие группы мишеней имели общие функциональные элементы, связанные с циклом высвобождения нейромедиаторов (рис. S2D в Приложении).

Далее была выполнена оценка ассоциаций мРНК, являющихся мишенями DEL, с восемью основными типами клеток головного мозга, посредством их тестирования с использованием индивидуального списка маркерных генов, основанного на опубликованных данных. Анализ выявил очевидную и значимую связь между мишенями всех трех DEL и общими нейрональными маркерами, а также маркерами возбуждающих нейронов (рис. 5B). Эти данные согласуются с результатом функциональной аннотации, в котором преобладают показатели функциональной активности нейронов. Кроме того, мишени *RP11-74E22.8* значимо перекрываются с маркерами ингибирующих нейронов, что может быть связано с их обогащением в ГАМК-ергических, дофаминергических и норадреналиновых путях. Данные результаты предполагают, что три DEL могут модулировать сеть генов, экспрессируемых в нейронах и принимающих участие в синаптической передаче сигналов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненный анализ экспрессии дмнРНК в головном мозге пациентов с ШЗ выявил лишь небольшие изменения в тех регионах коры головного мозга и базальных ганглиев, которые обычно считают связанными с данным расстройством. В то же время результаты анализа продемонстрировали существенную дисрегуляцию дмнРНК в областях белого вещества и в мозжечке. Данное исследование отличается от большинства предыдущих анализов экспрессии генов в головном мозге пациентов с ШЗ по двум существенным аспектам. Во-первых, измеряя экспрессию генов в нескольких областях одного и того же головного мозга, авторы основывали анализ на определении профилей

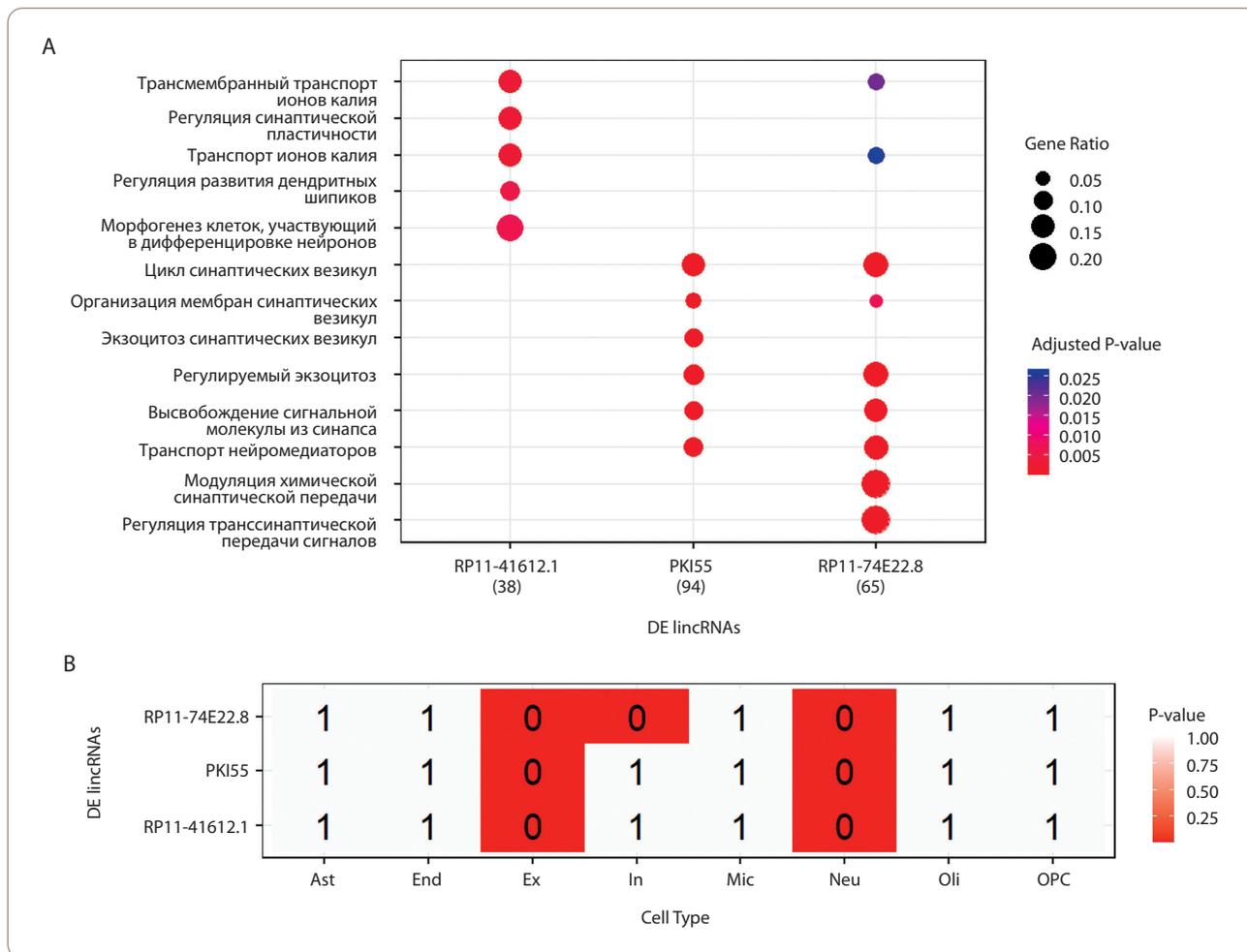


Рисунок 5. Аннотация трех дмнРНК с наибольшим количеством коррелируемых мРНК.

Примечание: (А) Основные показатели биологического процесса GO, обогащенные в группе каждой мишени. (Б) Маркеры типа клеток головного мозга, обогащенные в группе каждой мишени. Ast: астроцит, End: эндотелий, Ex: возбуждающий нейрон, In: тормозной нейрон, Mic: микроглия, Neu: нейрон, Oli: олигодендроцит, OPC: клетка-предшественник олигодендроцита.

экспрессии транскриптов в пределах головного мозга, сводя таким образом к минимуму любые межиндивидуальные различия. Такой подход позволил сосредоточиться на различиях экспрессии, характерных для конкретных регионов головного мозга, в том числе тех, которые оставались без внимания в предыдущих исследованиях. Межиндивидуальные вариации представляют собой серьезную проблему в исследованиях человека из-за неконтролируемых и разнообразных эффектов генетических факторов и факторов окружающей среды, что приводит к потере биологически значимых различий с пограничными или небольшими размерами эффекта [37]. В большинстве проведенных исследований экспрессии генов в головном мозге пациентов с ШЗ прицельно рассматривались одна либо несколько областей головного мозга [8]. Однако

редкие данные «омных» скрининговых исследований малоизученных регионов головного мозга, например, оценки транскриптома и протеома мозжечка [10, 11], свидетельствовали о значимых изменениях экспрессии. В данном исследовании мы сфокусировали внимание на паттернах изменения экспрессии, идентифицированных в 35 регионах головного мозга. Результаты исследования показали, что белое вещество и мозжечок, возможно, требуют большего внимания в последующих исследованиях ШЗ.

Основными компонентами белого вещества являются миелинизированные аксоны, отходящие от тел нейронов. Таким образом, может показаться необычным, что наблюдаемые изменения экспрессии дмнРНК не сопровождались изменениями в соответствующем сером веществе. Одна из гипотез заключается в том, что

изменения в экспрессии генов в этих областях происходят в основном в локальных глиальных клеток. Однако это представление вряд ли справедливо для серого вещества мозжечка, учитывая, что клетки, не являющиеся нейронами, составляют менее одной пятой от общей клеточной популяции в этой структуре [38]. Таким образом, чтобы объяснить наблюдаемые различия, нарушение регуляции генов в глиальных клетках должно быть существенным. Другим возможным объяснением наблюдаемых различий является перераспределение транскриптов, приводящее к накоплению DEL в аксонах, возникающих, вероятно, вследствие нарушения молекулярного транспорта. Это объяснение согласуется с данными о патологических изменениях белого вещества при ШЗ [39] и может быть связано с результатами транскриптомного исследования мозжечка, которые выявили нарушение регуляции генов, участвующих в функционировании комплекса Гольджи и пресинаптическом везикулярном транспорте при ШЗ [11]. С другой стороны, специфические паттерны, наблюдаемые в областях белого вещества и мозжечка, могут быть следствием клеточно-специфической экспрессии генов. В мозжечке и коре головного мозга есть много ядер, включая все нейроны зернистого слоя мозжечка, которые не проецируются в другие области мозга. Таким образом, транскриптомы таких непроецирующихся нейронов могут не отражаться в транскриптоме белого вещества. В будущих экспериментах необходимо исследовать внутриклеточное расположение этих молекул, чтобы раскрыть лежащий в основе этого механизм и прояснить данные предположения.

Вторым особым аспектом настоящего исследования является прицельное изучение экспрессии некодирующих РНК. В отличие от мРНК, экспрессия дмнРНК проявляет более выраженную специфичность по отношению к тканям и регионам головного мозга, а также характеризуется большей амплитудой ответа, что делает их перспективными маркерами изменений, связанных с заболеваниями [40]. С другой стороны, очевидным недостатком исследования дмнРНК является почти полное отсутствие функциональной аннотации, что затрудняет интерпретацию результатов. Однако в данном исследовании авторы смогли в значительной степени преодолеть это ограничение, используя преимущества анализа коэкспрессии дмнРНК-мРНК, который был основан на профилях транскриптов, измененных в 35 регионах головного мозга. Основываясь

на этих профилях, а не на склонных к вариациям межиндивидуальных сравнениях, авторы смогли установить однозначную связь между совместно экспрессируемыми мишенями дмнРНК и нейронами и специфическими нейрональными функциями, такими как передача синаптических сигналов. Также следует отметить, что значительная часть DEL, идентифицированных в нашем исследовании, перекрывается с дмнРНК, о которых ранее сообщалось в нескольких аналогичных исследованиях. Ранее были получены данные, свидетельствующие о том, что на уровне отдельных дмнРНК у пациентов с ШЗ изменена экспрессия *MEG3* в гиппокампе [41], верхней височной извилине [42] и миндалевидном теле [32, 43]. Аналогичным образом, сообщалось, что в головном мозге пациентов с ШЗ наблюдается повышение экспрессии *LINC01252* в миндалевидном теле [33]. Два других DEL, которые упоминались в соответствующей литературе, включали дисрегуляцию *MEG9* в миндалевидном теле [32] и *MALAT1* в дорсолатеральной префронтальной коре [34]. Направление эффекта, установленное для этих дмнРНК, совпало с полученными нами данными, за единственным исключением различия в экспрессии *MEG3* в гиппокампе, которое не было статистически значимым в настоящем исследовании. Помимо конкретных дмнРНК, в трех опубликованных исследованиях рассматривались наборы данных дмнРНК: в двух из области в миндалевидного тела и в одном из префронтальной коры [32–34]. Хотя совпадение результатов данного исследования с ранее выявленными различиями в миндалевидном теле было значимым, в коре авторы обнаружили лишь положительную тенденцию корреляции. Отсутствие статистически значимого совпадения в префронтальной коре может быть связано с недостаточной мощностью сравнения и, что более важно, с отсутствием обоснования изменений экспрессии дмнРНК в этой области. Проведенный нами общий анализ, а также профили экспрессии пяти выбранных DEL, продемонстрировали концентрацию высокоамплитудных различий экспрессии, связанных с ШЗ, в регионах белого и серого вещества мозжечка, а также некоторые статистически значимые различия в миндалевидном теле, но не в префронтальной коре. Эти предварительные результаты являются основанием для проведения дальнейших подтверждающих исследований ассоциаций некодирующей РНК с заболеваниями.

Основным ограничением настоящей работы является небольшое количество исследованных препаратов головного мозга в каждой группе. Несмотря на то, что в исследовании рассматривалось 35 регионов каждого индивида, и количество образцов головного мозга между группами было сбалансированным, в каждой группе было выявлено только четыре биологических препарата. Это число, безусловно, мало для такого гетерогенного заболевания, как ШЗ. Клиническая картина ШЗ весьма разнообразна, поэтому вопрос о том, согласуется ли субъективно устанавливаемый, основанный на поведенческих проявлениях диагноз заболевания с характером молекулярных изменений, остается предметом дискуссий [44]. Однако это ограничение является универсальным и представляет собой проблему, в значительной степени нерешенную в большинстве исследований посмертных препаратов головного мозга [2, 8]. В отличие от других исследований, наш анализ сводит к минимуму межиндивидуальные различия, используя в качестве внутреннего контроля средний уровень экспрессии каждого транскрипта в этом же головном мозге. В результате, несмотря на ограниченный размер выборки, авторы идентифицировали ряд DEL, вовлечение которых в патогенез ШЗ можно подтвердить данными предыдущих исследований этого заболевания, а также выявили очевидную связь идентифицированных DEL с транскриптами мРНК, участвующими в специфических для нейронов функциях, предполагающих вовлечение биологически значимых сигналов.

ВЫВОД

Анализ паттернов экспрессии длинных некодирующих РНК в 35 различных регионах головного мозга продемонстрировал кластеризацию связанных с ШЗ изменений экспрессии в тех структурах головного мозга, которые обычно не представлены в транскриптомных исследованиях: области белого вещества и мозжечка. Кроме того, идентифицированные изменения экспрессии дмРНК были связаны с мРНК, преимущественно экспрессируемой в нейронах и принимающей участие в специфических функциях нейрона, таких как синаптическая передача. Эти результаты убедительно демонстрируют необходимость изучения в дальнейших исследованиях молекулярных механизмов ШЗ широкого круга структур головного мозга, в том числе областей белого вещества и мозжечка.

История публикации:

Статья поступила: 09.10.2022

Статья принята: 07.11.2022

Публикация: 07.12.2022

Благодарности: Мы благодарим всех авторов за их вклад в исследование.

Вклад авторов: А.Ю. Морозова, Я.А. Зоркина, Д.С. Андреюк: провели клинко-диагностическую оценку пациентов с ШЗ и курировали сбор образцов головного мозга; О.И. Ефимова провела пробоподготовку образцов головного мозга; Т. Нгуен, А.В. Токарчук: провели формальный анализ; Т. Нгуен, Ф.Е. Хайтович: написали рукопись; Г.П. Костюк, Ф.Е. Хайтович: разработали исследование и руководили работой. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 22-15-00474.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные данные

Дополнительные материалы к данной статье можно найти в онлайн-версии, doi: 10.17816/CP219

Цитировать:

Nguyen T, Efimova OI, Tokarchuk AV, Morozova AYu, Zorkina YaA, Andreyuk DS, Kostyuk GP, Khaitovich PhE. Dysregulation of long intergenic non-coding RNA expression in the schizophrenia brain. Consortium Psychiatricum 2023;4(1):CP219. doi: 10.17816/CP219

Информация об авторах

Туан Нгуен, MS, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1703-0404>

Ольга Игоревна Ефимова, MS, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0842-3203>

Артем Валерьевич Токарчук, MS, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9234-5828>

Анна Юрьевна Морозова, к.м.н., руководитель отдела шизофрении и других психозов ГБУЗ «ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева», руководитель лаборатории экспериментальной нейробиологии НМИЦ ПН им. В.П. Серсбского Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-5299>

Яна Александровна Зоркина, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», старший научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>; e-Library SPIN-code: 3017-3328, Researcher ID: H-2424-2013

Денис Сергеевич Андреюк, к.б.н., Cand. Sci. (Biology), старший научный сотрудник образовательного центра ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-539>

Георгий Петрович Костюк, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», главный редактор журнала Consortium Psychiatricum; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>; Scopus Author ID: 57200081884, RSC: 3424-4544

***Филипп Ефимович Хайтович**, к.б.н., профессор, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-0054>

E-mail: p.khaitovich@skoltech.ru

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: in search of disease etiology and biomarkers. *Cells*. 2020;9(8):1837. doi: 10.3390/cells9081837.
3. Van Erp TG, Walton E, Hibar DP, et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644-54. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023.
4. Vita A, de Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Translational Psychiatry*. 2012;2(11):e190. doi: 10.1038/tp.2012.116.
5. Smucny J, Dienel SJ, Lewis DA, Carter CS. Mechanisms underlying dorsolateral prefrontal cortex contributions to cognitive dysfunction in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):292-308. doi: 10.1038/s41386-021-01089-0.
6. Bobilev AM, Perez JM, Tamminga CA. Molecular alterations in the medial temporal lobe in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2020;217:71-85. doi: 10.1016/j.schres.2019.06.001.
7. Van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):547-53. doi: 10.1038/mp.2015.63.
8. Merikangas AK, Shelly M, Knighton A, et al. What genes are differentially expressed in individuals with schizophrenia? A systematic review. *Molecular Psychiatry*. 2022;27(3):1373-83. doi: 10.1038/s41380-021-01420-7.
9. Yildiz M, Borgwardt SJ, Berger GE. Parietal lobes in schizophrenia: do they matter? *Schizophr Res Treatment*. 2011;581686. doi: 10.1155/2011/581686.
10. Vidal-Domènech F, Riquelme G, Pinacho R, et al. Calcium-binding proteins are altered in the cerebellum in schizophrenia. *PLoS One*. 2020;15(7):e0230400. doi: 10.1371/journal.pone.0230400.
11. Mudge J, Miller NA, Khrebtukova I, et al. Genomic convergence analysis of schizophrenia: mRNA sequencing reveals altered synaptic vesicular transport in post-mortem cerebellum. *PLoS One*. 2008;3(11):e3625. doi: 10.1371/journal.pone.0003625.
12. Aliperti V, Skonieczna J, Cerase A. Long non-coding RNA (lncRNA) roles in cell biology, neurodevelopment and neurological disorders. *Noncoding RNA*. 2021;7(2):36. doi: 10.3390/ncrna7020036.
13. Gibbons A, Udawela M, Dean B. Non-Coding RNA as novel players in the pathophysiology of schizophrenia. *Noncoding RNA*. 2018;4(2):11. doi: 10.3390/ncrna4020011.
14. Salvatori B, Biscarini S, Morlando M. Non-coding RNAs in nervous system development and disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:273. doi: 10.3389/fcell.2020.00273.
15. Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):96-118. doi: 10.1038/s41580-020-00315-9.
16. Rusconi F, Battaglioli E, Venturin M. Psychiatric disorders and lncRNAs: a synaptic match. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3030. doi: 10.3390/ijms21093030.
17. Melé M, Mattioli K, Mallard W, et al. Chromatin environment, transcriptional regulation, and splicing distinguish lincRNAs and mRNAs. *Genome Res*. 2017;27(1):27-37. doi: 10.1101/gr.214205.116.
18. Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(3):143-57. doi: 10.1038/nrm.2017.104.
19. Quick-Start Protocols — QIAzol Lysis Reagent 2011 [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.qiagen.com/us/resources/download.aspx?id=6c452080-142a-44a7-a902-9177dea57d7c&lang=en>.
20. TruSeq RNA Sample Prep Guide (15008136 A) [Internet]. 2010. [cited 2022 Oct 5]. Available from: https://support.illumina.com/downloads/truseq_rna_sample_preparation_guide_15008136.html.
21. Andrews S. FastQC: A quality control tool for high throughput sequence data [Internet]. 2010. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>. Accessed 5 Oct 2022.
22. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114-20. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170.
23. Kim D, Paggi JM, et al. Graph-based genome alignment and genotyping with HISAT2 and HISAT-genotype. *Nat Biotechnol*. 2019;37(8):907-15. doi: 10.1038/s41587-019-0201-4.
24. Pertea M, Pertea GM, Antonescu CM, et al. StringTie enables improved reconstruction of a transcriptome from RNA-seq reads. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):290-5. doi: 10.1038/nbt.3122.
25. Cunningham F, Allen JE, Allen J, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988-95. doi: 10.1093/nar/gkab1049.
26. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*. 2014;15(12):550. doi: 10.1186/s13059-014-0550-8.
27. Yu G, Wang LG, Han Y, He QY. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS*. 2012;16(5):284-7. doi: 10.1089/omi.2011.0118.

28. Khrameeva E, Kurochkin I, Han D, et al. Single-cell-resolution transcriptome map of human, chimpanzee, bonobo, and macaque brains. *Genome Res.* 2020;30(5):776-89. doi: 10.1101/gr.256958.119.
 29. Lake BB, Chen S, Sos BC, et al. Integrative single-cell analysis of transcriptional and epigenetic states in the human adult brain. *Nat Biotechnol.* 2018;36(1):70-80. doi: 10.1038/nbt.4038.
 30. Darmanis S, Sloan SA, Zhang Y, et al. A survey of human brain transcriptome diversity at the single cell level. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(23):7285-90. doi: 10.1073/pnas.1507125112.
 31. Zhang Y, Sloan SA, Clarke LE, et al. Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. *Neuron.* 2016;89(1):37-53. doi: 10.1016/j.neuron.2015.11.013.
 32. Liu Y, Chang X, Hahn CG, et al. Noncoding RNA dysregulation in the amygdala region of schizophrenia patients contributes to the pathogenesis of the disease. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):44. doi: 10.1038/s41398-017-0030-5.
 33. Tian T, Wei Z, Chang X, et al. The long noncoding RNA landscape in amygdala tissues from schizophrenia patients. *EBioMedicine.* 2018;34:171-81. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.07.022.
 34. Hauberg ME, Fullard JF, Zhu L, et al.; CommonMind Consortium. Differential activity of transcribed enhancers in the prefrontal cortex of 537 cases with schizophrenia and controls. *Mol Psychiatry.* 2019;24(11):1685-95. doi: 10.1038/s41380-018-0059-8.
 35. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(1):27. doi: 10.1093/nar/28.1.27.
 36. Gillespie M, Jassal B, Stephan R, et al. The reactome pathway knowledgebase 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D687-92. doi: 10.1093/nar/gkab1028.
 37. Huang G, Osorio D, Guan J, et al. Overdispersed gene expression in schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2020;6(1):9. doi: 10.1038/s41537-020-0097-5.
 38. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009;513(5):532-41. doi: 10.1002/cne.21974.
 39. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophrenia Research.* 2015;161(1):102-12. doi: 10.1016/j.schres.2014.04.041.
 40. Sánchez Y, Huarte M. Long non-coding RNAs: challenges for diagnosis and therapies. *Nucleic Acid Ther.* 2013;23(1):15-20. doi: 10.1089/nat.2012.0414.
 41. Hwang Y, Kim J, Shin JY, et al. Gene expression profiling by mRNA sequencing reveals increased expression of immune/inflammation-related genes in the hippocampus of individuals with schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2013;3(10):e321. doi: 10.1038/tp.2013.94.
 42. Wu JQ, Wang X, Beveridge NJ, et al. Transcriptome sequencing revealed significant alteration of cortical promoter usage and splicing in schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(4):e36351. doi: 10.1371/journal.pone.0036351.
 43. Chang X, Liu Y, Hahn CG, et al. RNA-seq analysis of amygdala tissue reveals characteristic expression profiles in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1203. doi: 10.1038/tp.2017.154.
 44. Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, et al. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150(1):15-20. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.027
-

Комбинированное лечение депрессии вортиоксетином и антипсихотиками второго поколения в период формирования ремиссии при шизофрении (данные промежуточного анализа)

Treatment of depression with vortioxetine and second generation antipsychotics during the period of remission formation in schizophrenia (interim data analysis)

doi: 10.17816/CP3728

Оригинальное исследование

Aleksandr Reznik^{1,2,3}, Timur Syunyakov^{1,4,5},
Aleksandr Mudrak¹, Nikolay Zakharov¹,
Zhanna Popova¹, Anastasiia Khoroshilova¹,
Ilona Khurbatova⁶, Alina Saifulina⁷,
Anton Eliseenko⁸, Tatjana Matvievskaia³,
Angelina Khannanova^{2,3}

¹ Mental-health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

³ Mental-health Clinic No. 4 named after P.B. Gannushkin of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁴ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology, Tashkent, Uzbekistan

⁵ Samara State Medical University, Samara, Russia

⁶ Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

⁷ Clinic of Psychiatry and Psychotherapy "Mindset", Moscow, Russia

⁸ Mental health clinic "Empathy", Moscow, Russia

Александр Резник^{1,2,3}, Тимур Сюняков^{1,4,5},
Александр Мудрак¹, Николай Захаров¹,
Жанна Попова¹, Анастасия Хорошилова¹,
Илона Хурбатова⁶, Алина Сайфулина⁷,
Антон Елисеенко⁸, Татьяна Матвиевская³,
Ангелина Ханнанова^{2,3}

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П. Б. Ганнушкина», Москва, Россия

⁴ Республиканский специализированный научно-практический центр наркологии, Ташкент, Узбекистан

⁵ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

⁶ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко», Москва, Россия

⁷ Клиника психиатрии и психотерапии «МАЙНДСЕТ», Москва, Россия

⁸ Центр ментального здоровья «Эмпатия», Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Depression in patients with schizophrenia worsens the course of the disease by increasing the risk of suicide, by complicating the clinical picture of the disorder, and by reducing the quality of the social functioning; its treatment is difficult, since monotherapy, even when involving modern antipsychotics, does not always prove successful. While the prescription of additional antidepressants (ADs) can improve the likelihood of a better outcome,

the effectiveness of such augmentation in many cases is yet to be proven. Therefore, it is still important that one weighs the effectiveness of various combinations between most of the known ADs and some second-generation antipsychotic (SGA) in the treatment of depression that occurs at different stages of schizophrenia. In previous studies, the use of vortioxetine as an adjunct to an antipsychotic yielded a reduction in negative symptoms, a clinically significant improvement in cognitive functions that differed from its antidepressant effect, and good tolerability, which affects how committed to treatment a patient remains.

AIM: To study the changes that occur over time in the clinical manifestations of depression, negative and cognitive impairment, as well as the social adequacy of patients receiving a combination therapy with second-generation antipsychotics and vortioxetine, which were prescribed in real clinical practice at doses approved in the Russian Federation.

METHODS: We performed a comparative analysis of the changes in depression symptoms and negative symptoms, cognitive impairment, as well as function of 78 patients with severe manifestations of depression at the stage of exacerbation reduction and subsequent remission of paranoid schizophrenia. Combination treatment with SGA and vortioxetine was used in 39 patients, and 39 patients who had similar clinical manifestations received just SGA. During the observation period, the mental disorder severity and depression symptom severity were assessed 3 times (before the start of treatment, after three months, and after six months) using the Clinical Global Impression (CGI) scale and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), respectively; patients were also assessed using the Negative Symptoms Assessment-5 (NSA-5) scale, Perceived Deficits Questionnaire-20 items (PDQ-20) scale, and Personal and Social Performance (PSP) scale.

RESULTS: According to the ANOVA results, by the end of the observation period, patients, regardless of their therapeutic group, showed a statistically significant decrease in the level of depression on the CDSS scale, the severity of negative symptoms on the NSA-5 scale, cognitive symptoms on the PDQ-20 scale, as well as an improvement in personality and society, judging by the increase in the total PSP scores. There were also significant differences between the compared main (SGA + vortioxetine) and control (SGA) groups in terms of the changes in the total score on the CDSS and PSP scales. An interesting aspect of the changes in the clinical scores was a noticeable improvement in the SGA + vortioxetine group after 3 months of treatment, in the absence of a similar improvement in the control group, and the achievement of approximately the same scores in both groups after 6 months. In particular, there were significant differences between the SGA + vortioxetine and SGA groups in terms of the mean CDSS ($p < 0.001$), NSA-5 ($p = 0.003$), PDQ-20 ($p < 0.001$), and PSP ($p = 0.004$) scores after 3 months. Analysis of the time before early withdrawal from the study showed that significantly more patients in the SGA + vortioxetine group completed the study program ($n = 27$, 69.23%) compared with the SGA group ($n = 13$, 33.33%) ($\chi^2 = 14.618$, $df = 1$, $p < 0.001$, log-rank test). The mean survival time in the SGA group was significantly ($p < 0.001$) less and amounted to 101.436 days (95% CI: 81.518–121.354), and in the SGA + vortioxetine group it amounted to 161.744 days (147.981–175.506). The relative risk of full study completion in the vortioxetine + SGA group compared with that in SGA was 3.618 (1.871–6.994).

CONCLUSION: The addition of vortioxetine to the SGA therapy accelerates the reduction of the depression symptoms that occur at the stage of psychosis regression and early remission, contributes to the accelerated reduction in negative symptoms, positively affects the subjective assessment of cognitive impairment severity, and has a significant positive effect on the level of psychosocial functioning.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Депрессия у больных шизофренией ухудшает исходы болезни, повышая риск самоубийств, осложняя клиническую картину и снижая качество социального функционирования; ее лечение затруднено, так как монотерапия даже современными антипсихотиками не всегда успешна, а назначение дополнительных антидепрессантов (АД) может улучшать результат, но эффективность такой аугментации во многих случаях

еще требует доказательств. Поэтому до сих пор остается актуальным анализ эффективности комбинаций большинства АД и антипсихотика второго поколения (АВП) при лечении депрессии, возникающей на разных этапах шизофрении. В ранее проведенных исследованиях назначение вортиоксетина в качестве дополнения к антипсихотику показало уменьшение выраженности негативных симптомов, клинически значимое улучшение когнитивных функций, которое отличалось от его антидепрессивного действия, а также хорошую переносимость, что влияет на приверженность лечению.

ЦЕЛЬ: Изучение динамики клинических проявлений депрессии, негативных и когнитивных нарушений, а также социального функционирования пациентов на фоне комбинированной терапии антипсихотиками второго поколения и вортиоксетином, которые назначались в условиях реальной клинической практики в разрешенных в Российской Федерации дозах.

МЕТОДЫ: Проведен сравнительный анализ динамики депрессивной и негативной симптоматики, когнитивных нарушений, а также личностного и социального функционирования у 78 пациентов с выраженными проявлениями депрессии на этапе редукции обострения и последующего становления ремиссии параноидной шизофрении. Лечение комбинацией АВП и вортиоксетина получали 39 человек, а 39 пациентов, имевших аналогичные клинические проявления, получали монотерапию АВП. В период наблюдения 3 раза (до начала лечения, спустя три месяца и шесть месяцев) проводилась оценка тяжести психического расстройства по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI), выраженности депрессивной симптоматики по шкале депрессии Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS), а также пациенты оценивались по 5-пунктовой шкале негативной симптоматики (5-Items Negative Symptoms Assessment, NSA-5), по 20-пунктовой шкале субъективно воспринимаемого когнитивного дефицита (Perceived Deficits Questionnaire-20 items, PDQ-20) и по шкале личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance, PSP).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Данные проведенного теста ANOVA свидетельствуют, что вне зависимости от терапевтической группы у пациентов к завершению периода наблюдения отмечались статистически значимое снижение уровня депрессии по шкале CDSS, выраженности негативных симптомов по шкале NSA-5, когнитивных симптомов по шкале PDQ-20, а также улучшение личностного и социального функционирования — повышение итогового балла шкалы PSP. Вместе с тем, между сравниваемыми основной (АВП + вортиоксетин) и контрольной (АВП) группами выявлены статистически значимые различия по динамике суммарного балла по шкалам CDSS и PSP. Особенностью динамики показателей клинических шкал стало наличие заметного улучшения в группе АВП + вортиоксетин через 3 месяца лечения при отсутствии аналогичного улучшения в группе контроля и достижение примерно одинаковых значений шкал в обеих группах через 6 месяцев. В частности, через 3 месяца между группами АВП + вортиоксетин и АВП имелись статистически значимые различия средних значений шкал CDSS ($p < 0,001$), NSA-5 ($p = 0,003$), PDQ-20 ($p < 0,001$) и PSP ($p = 0,004$). Анализ времени до преждевременного завершения исследования продемонстрировал, что в группе АВП + вортиоксетин статистически значимо больше пациентов полностью завершили программу исследования ($n = 27, 69,23\%$) по сравнению с группой АВП ($n = 13, 33,33\%$) ($\chi^2 = 14,618, df = 1, p < 0,001$, лог-ранк текст). Коэффициент выживаемости (коэффициент времени, в течение которого пациент продолжает назначенную терапию) в исследовании в группе АВП был статистически значимо ($p < 0,001$) меньше и составил 101, 436 дня (95% ДИ: 81 518–121 354), а в группе АВП + вортиоксетин — 161 744 дня (147 981–175 506). Показатель относительного риска для полного завершения исследования в группе вортиоксетин + АВП по сравнению с АВП составил 3618 (1871–6994).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Присоединение вортиоксетина к терапии АВП позволяет ускорить редукцию симптомов депрессии, возникающих на этапе обратного развития психоза и становления ремиссии, способствует ускоренному ослаблению негативных симптомов, положительно влияет на субъективную оценку выраженности когнитивных нарушений, оказывает существенное положительное влияние на уровень психосоциального функционирования.

Keywords: *second-generation antipsychotic; vortioxetine; depression; negative symptoms; cognitive impairment; psychopharmacotherapy; psychosocial functioning; exacerbation of schizophrenia; schizophrenia*

Ключевые слова: *антипсихотик второго поколения; вортиоксетин; депрессия; негативные симптомы; когнитивные нарушения; психофармакотерапия; психосоциальное функционирование; ремиссия шизофрении; шизофрения*

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия отмечается в статусе или прослеживается в анамнезе примерно 80% больных шизофренией [1]. Поэтому симптомы депрессии последнее время включены в основную симптоматику и добавляются в качестве одного из признаков при диагностике расстройств шизофренического спектра [1–5]. При этом подвергается пересмотру сложившееся в прошлом мнение, что аффективные симптомы при шизофрении могут быть хорошим прогностическим признаком, поскольку пациенты с высоким уровнем аффективных нарушений больше проявляются на «биполярном», а не дефицитарном/аутистическом полюсе континуума психоза [6]. На самом деле депрессия связана с худшими исходами шизофрении [7, 8]. Она повышает вероятность перехода от состояния сверхвысокого риска психоза к первому психотическому эпизоду [9]. У пациентов с шизофренией и депрессией чаще отмечается злоупотребление наркотиками, хуже показатели удовлетворенности жизнью, психическое функционирование, семейные отношения и приверженность лечению; у них значительно выше и чаще вероятность рецидива и угрозы безопасности для себя и других, в том числе совершения насилия, ареста, виктимности и суицида [10]. Депрессия при шизофрении является более значимым фактором завершённого суицида (самоубийства), чем даже влияние императивных галлюцинаций [11], причем суицидальные мысли возникают у 63% таких больных [7]. Депрессия в продромальной фазе психоза оказывается самым значимым предиктором будущей депрессии и случаев аутоагрессии [7]. Сочетание даже аттенуированных психотических переживаний и умеренного депрессивного расстройства сопряжено с суицидальным поведением: т.е. для суицидального поведения не обязательно иметь тяжелую депрессию или выраженный психоз [12].

Депрессия не только осложняет течение шизофрении, но и создает дополнительные трудности

дифференциальной диагностики. В частности, симптомы депрессии у больных шизофренией ассоциированы с когнитивными нарушениями [13]. На практике депрессивные проявления трудноотличимы от негативных симптомов [14, 15]. В частности, сложно определить принадлежность к депрессии или к негативным проявлениям шизофрении таких симптомов, как ангедония, психическая анестезия и эмоциональное безразличие; потеря мотивации, анергия, уплощенный аффект, социальная отгороженность, идеаторная заторможенность и обеднение мышления [1, 15, 16]. Нередко затруднение вызывает различение признаков депрессии и кататонии [17, 18]. Бывает трудно оценить характер взаимосвязи депрессивных и психотических проявлений: с одной стороны, при обострении шизофрении часто отмечается депрессия, с другой стороны, тяжелая депрессия характеризуется появлением психотических симптомов [13, 16].

Несмотря на то, что депрессия признается одним из аспектов психопатологии шизофрении, ее лечение по-прежнему представляет трудности и не всегда научно обоснованно [1, 19]. Так, АД уже много десятилетий применяются скорее на прагматической основе [1], и примерно треть больных шизофренией в амбулаторных условиях лечится АД [20]. Прошло больше 20 лет с тех пор, как Samuel G. Siris для лечения депрессии при шизофрении рекомендовал переход на мототерапию АВП [21], и уже можно утверждать, что такая стратегия не вполне оправдала надежды. Несмотря на широкое применение АВП и в действительности присущее многим из них доказанное антидепрессивное действие [21, 22], распространенность депрессии при шизофрении остается высокой, показатели самоубийств не изменились, что указывает на необходимость большего количества вариантов лечения [1]. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и мета-анализ эффективности АД для лечения депрессии при шизофрении показали следующее:

назначение комбинации АД и АВП оказалось умеренно более эффективным, чем монотерапия АВП, в отношении депрессивных, негативных и даже позитивных симптомов, а также качества жизни; влияние на депрессивные и негативные симптомы оказалось более выраженным, когда критерием назначения АД была минимальная выраженность этих симптомов; между получающими комбинированную терапию АД и АВП и контрольной группой, получающих монотерапию АВП, нет существенных различий риска обострения психоза, преждевременного прекращения приема лекарств и количества участников, продолжающих терапию [23]. Однако, как и прежде, эффективность многих АД при лечении депрессии, сопутствующей шизофрении, остается неясной или недоказанной. И наконец, несмотря на добавление в схему терапии АД, у большей части пациентов сохраняются депрессивные симптомы [19, 23].

Обобщая сказанное: депрессия у больных шизофренией ухудшает исходы болезни, повышая риск самоубийств, осложняя клиническую картину и снижая качество социального функционирования; ее лечение затруднено, так как монотерапия даже современными антипсихотиками не всегда успешна, а назначение дополнительных АД может улучшать результат, но эффективность такой аугментации во многих случаях еще требует доказательств. Поэтому до сих пор остается актуальным анализ эффективности комбинаций большинства АД и АВП при лечении депрессии, возникающей на разных этапах шизофрении. Выбор для настоящего исследования вортиоксетина объясняется тем, что в уже проведенных исследованиях его назначение в качестве дополнения к антипсихотику показало уменьшение выраженности негативных симптомов [24], клинически значимое улучшение когнитивных функций, которое отличалось от его антидепрессивного действия [25], способность улучшать состояние пациентов, резистентных к лечению [26], а также хорошую переносимость, что влияет на приверженность лечению [25]. Кроме того, еще раньше в многочисленных РКИ с включением больших выборок пациентов и в проведенном мета-анализе вортиоксетин, наряду с антидепрессивным действием, показал прямой прокогнитивный эффект и, по некоторым данным, связанное с ним благотворное влияние на показатели социального функционирования

и качества жизни при лечении большого депрессивного расстройства [27–40]. Способностью отчетливо улучшать ряд когнитивных показателей (качество внимания, концентрацию, ориентировку, исполнительские функции, скорость психомоторных реакций, отсроченное воспроизведение) Вортиоксетин отличается от большинства АД [33, 41–43]. Предполагается, что механизм улучшения когнитивной функции заключается как в вызываемом вортиоксетином повышении уровня серотонина (за счет ингибирования транспортера серотонина), так и прямом модулировании серотониновых рецепторов, особенно блокаде 5-HT₃, которая вызывает увеличение в гиппокампе транмиттеров — глутамата, ацетилхолина и норадреналина [32, 41].

Целью исследования была определена оценка динамики психосоциального функционирования больных шизофренией в период становления ремиссии на фоне терапии вортиоксетином, который назначался дополнительно к основной терапии одним из АВП — кветиапином, оланзапином, палиперидоном или рисперидоном.

В задачи наблюдательной программы входило:

- проследить общую динамику симптомов обострения шизофрении, сопровождающегося депрессивными проявлениями, при помощи шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Severity, CGI-S и Clinical Global Impression Improvement, CGI-I) [44];
- выяснить динамику (редукцию) депрессивных нарушений по шкале CDSS [45, 46];
- определить динамику негативных симптомов с помощью состоящей из пяти пунктов шкалы NSA-5 [47];
- изучить изменения субъективной оценки когнитивных нарушений посредством опросника PDQ-20 [48];
- провести динамическую оценку социального функционирования при помощи шкалы PSP [47, 50–52].

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное (наблюдательное) когортное проспективное исследование динамики обострений шизофрении, протекающих с сочетанием психотических и депрессивных симптомов.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе государственных бюджетных учреждений города Москвы: в Психиатрической клинической больнице № 1 им. Н. А. Алексеева и Психиатрической клинической больнице № 4 им. П. Б. Ганнушкина. В настоящем исследовании выборка сформирована из мужчин и женщин с подтвержденным диагнозом параноидная шизофрения, завершивших купирующую терапию обострения и имеющих на этапе становления ремиссии (стабилизации) депрессивные симптомы, которым, по мнению их лечащих врачей, было показано в качестве варианта терапии лечение комбинацией одним из АВП (кветиапином, оланзапином, рисперидоном или палиперидоном) и АД вортиоксетином, которые назначались в рекомендуемых инструкциями дозах. Выбор и решение о назначении различных схем терапии осуществлялись лечащим врачом каждого пациента в реальной клинической практике и определялись интересами пациента, медицинскими показаниями и безопасностью.

Проведение и сбор данных в рамках настоящего исследования включал общий период наблюдения за пациентами с шизофренией и сопутствующими депрессивными расстройствами с 3 декабря 2020 г. по 1 сентября 2022 г.

Все пациенты, за динамикой психического состояния и социального функционирования которых проводилось наблюдение, получали полную информацию о проводимом исследовании и давали письменное согласие на участие в нем. Протокол исследования, информация пациенту о исследовании и форма информированного согласия пациента, индивидуальная регистрационная карта рассмотрены и проведение исследования было одобрено на заседании этического комитета при ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (Протокол заседания № 3 от 19.11.2020 г.).

Участники исследования

Критерии включения в наблюдательное исследование:

- письменное информированное согласие пациента на сбор социально-демографических и медицинских данных и ответы на вопросы

психометрических шкал, а также на обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных;

- возраст пациента (пациентки) от 18 до 60 лет (включительно);
- диагностированная согласно МКБ-10 параноидная шизофрения (F20), в том числе (F20.00 — непрерывное течение; F20.01 — эпизодическое течение с нарастающим дефектом; F20.02 — эпизодическое течение со стабильным дефектом; F20.03 — эпизодическое ремиттирующее (рекуррентное) течение; F20.09 — период наблюдения менее года);
- пациент перенес обострение шизофрении, которое стало причиной изменения организационной формы оказания психиатрической помощи (лечения в психиатрическом стационаре или дневном стационаре), не более недели назад завершил этап купирующей терапии и продолжает лечение в дневном стационаре или только что начал амбулаторное лечение, направленное на стабилизацию болезни;
- у пациента в период становления ремиссии (стабилизации) сохраняются симптомы депрессии, которые не удается устранить монотерапией АВП, в связи с чем вариантом лечения, по мнению врача, было назначение комбинации АВП и АД вортиоксетина;
- достаточно эффективная, по мнению врача, терапия психотической симптоматики одним из наиболее распространенных АВП — кветиапином, оланзапином, рисперидоном или палиперидоном — которую целесообразно продолжить в дальнейшем по клиническим показаниям;
- назначение лечащим врачом вортиоксетина в качестве адъювантной терапии депрессии (решение врача о применении данного препарата не было обусловлено дизайном программы и принималось независимо от целей настоящего исследования).

Критерии невключения:

- отказ пациентов от участия в наблюдении и исследовании его с помощью психометрических шкал;
- участие пациентов в любом другом клиническом или наблюдательном исследовании эффективно-сти лекарственных средств;

- противопоказания к назначению вортиоксетина, которые определялись лечащим врачом на основании клинической картины болезни, имеющих сопутствующих заболеваний и других индивидуальных рисков, а также противопоказаний, указанных в утвержденной Минздравом РФ инструкции по применению вортиоксетина;
- наличие клинически значимых соматических заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, цереброваскулярных расстройств в стадии декомпенсации, онкологических и других прогрессирующих болезней;
- эпилепсия и судорожные состояния в анамнезе;
- наличие в анамнезе тяжелой лекарственной аллергии или гиперчувствительности к вортиоксетину или его составляющим;
- зависимость от психоактивных веществ (их диагностика или клинические проявления в течение 6 месяцев до включения в исследование).

Пациент исключался из программы в случаях:

- отзыва информированного согласия, отказа от приема назначенных в рамках программы лекарств или отказа от выполнения процедур наблюдательной программы;
- если не принимал вортиоксетин или антипсихотик последовательно на протяжении 5 дней;
- необходимости отмены одного из назначенных препаратов — вортиоксетина или антипсихотиков — из-за возникновения побочных эффектов или возникшего риска ухудшения соматического состояния; необходимости отмены одного из назначенных препаратов — вортиоксетина или антипсихотиков — из-за ухудшения психического состояния;
- если, по мнению врача, возникла необходимость изменения схемы терапии, например, смены антипсихотика, назначения второго антипсихотика с выраженным избирательным антипсихотическим действием, видимой необходимости назначения другого АД;
- любых других ситуаций, когда отмена, изменение терапии или решение о прекращении наблюдения принималось лечащим врачом или пациентом в интересах последнего;
- других обстоятельств, мешающих надлежащему лечению и наблюдению за пациентом.

Все пациенты получали терапию АВП и вортиоксетином исходя из клинической необходимости и согласно действующим в РФ Клиническим рекомендациям по терапии шизофрении и депрессивных расстройств. Режим лечения АВП и вортиоксетином предполагал возможность однократного и двукратного перорального приема препарата в дозах, разрешенных клиническими рекомендациями и утвержденными инструкциями к препаратам. Поскольку наблюдавшиеся больные имели индивидуально выраженную симптоматику, течение и анамнез шизофрении, допускался прием сопутствующей терапии (нормотимиков, транквилизаторов и других препаратов с преимущественно седативным действием, корректоров побочных неврологических симптомов), которая назначалась лечащим врачом по показаниям: в связи с имеющимися аффективными колебаниями, тревогой или побочными эффектами психофармакотерапии. Лечение АВП, вортиоксетином и другими сопутствующими препаратами, их назначение, отмена, выбор и изменение дозы определялось показаниями к применению этих препаратов и рекомендованными в инструкциях дозами, клинической необходимостью и интересами пациентов, а не целями исследования.

Все пациенты, за динамикой психического состояния которых проводилось наблюдение, образовали пять групп наблюдения:

1. получающие комбинированное лечение кветиапином и вортиоксетином;
2. получающие комбинированное лечение оланзапином и вортиоксетином;
3. получающие комбинированное лечение рисперидоном и вортиоксетином;
4. получающие комбинированное лечение палипериδοном и вортиоксетином;
5. получающие монотерапию одним из АВП (кветиапином, оланзапином, рисперидоном или палипериδοном) без АД.

В программу планируется включить 250 пациентов. На данный момент в анализ вошли 160 пациентов, которые завершили программу наблюдения или были из наблюдения по разным причинам.

Качественное определение психопатологических проявлений и порядковая оценка выраженности симптомов проводились исходно (до начала лечения, в 1-й день, визит 1) и далее: на 90-й (визит 2)

и 180-й (визит 3) дни амбулаторного лечения с допустимым интервалом ± 10 дней. Таким образом, максимальная продолжительность периода наблюдения за каждым пациентом составляла 180 дней (25 недель или 6 месяцев).

Инструменты оценки

Основным методом сбора данных являлся клинико-описательный, включавший изучение анамнеза, выяснение жалоб больного на здоровье, наблюдение за его психическим и соматическим состоянием в динамике, выяснение особенностей его социального функционирования. Для проведения исследования была разработана индивидуальная регистрационная карта, включавшая обезличенные данные о возрасте, диагнозе, сопутствующей терапии, наличии или отсутствии нежелательных явлений терапии, преобладающей симптоматике и ее выраженности. Регистрировалось время начала и завершения исследования с указанием причин последнего. Для количественной оценки динамики психотических, депрессивных, негативных симптомов и качества социального функционирования на всех визитах применялись порядковые шкалы:

1. шкала CDSS [45, 46], состоящая из 9 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 3. Шкала обнаружила высокую внутреннюю и интеррейтинговую надежность в оценке депрессивных состояний при шизофрении [46];
2. шкала CGI-S и CGI-I, позволяющая проводить самую общую оценку выраженности психического расстройства, на основе клинического впечатления врача [44, 53, 54];
3. шкала NSA-5, состоящая из 5 пунктов, в каждом из которых дается оценка от 0 до 4 баллов. Шкала разработана и прошла проверку на валидность и надежность при определении выраженности негативных симптомов у больных шизофренией [47];
4. опросник PDQ-20, состоящий из 20 пунктов, в каждом из которых дается оценка от 0 до 4 баллов, а результат шкалы представляет собой сумму баллов всех 20 пунктов. Опросник показал свою эффективность при изучении субъективного переживания недостатков когнитивного функционирования пациентами в период ремиссии шизофрении [48];

5. шкала PSP, разработанная в результате интеграции шкалы оценки социального и профессионального функционирования (DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS) и шкалы общей оценки функционирования (Global Assessment Functioning, GAF). PSP представляет собой шкалу с максимальным рейтингом в сто баллов, которые разделены на 10 одинаковых интервалов, имеющих порядковое обозначение [49]. При оценке учитываются четыре категории функционирования: потенциально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание, беспокоящее и агрессивное поведение. Шкала зарекомендовала себя как надежный и быстрый способ измерения личностного и социального функционирования, обладающий рядом преимуществ по сравнению с другими инструментами [49, 50–52, 55].

Основным показателем эффективности в наблюдательной программе было принято статистически значимое увеличение среднего заключительного балла шкалы PSP и увеличение ее заключительного балла не менее чем на 10,7 (17,1%), что согласуется с вычисленным для нее минимальным обнаруживаемым изменением (Minimal Detectable Change, MDC) [52]. Дополнительными показателями эффективности служили уменьшение проявлений депрессии, выраженное в уменьшении не менее чем на 1,3 балла по шкале CDSS, что согласуется с вычисленным для нее минимальным клинически значимым отличием (Minimum Clinically Important Difference, MCID) [45], статистически значимое снижение среднего балла шкалы CGI-S и среднего суммарного балла опросника PDQ-2).

Статистический анализ

С учетом того, что общая группа пациентов, принимавших комбинированную терапию АВП + вортиоксетин и монотерапию АВП, статистически значимо отличались по распределению ведущего синдрома, был проведен подбор «случай-контроль» в соотношении 1 : 1 по критериям полного совпадения по полу и ведущему синдрому и допуску по возрасту в 2 года. Финальную выборку исследования составили пациенты обеих групп, отвечающие критериям поиска «случай-контроль». В качестве основного оцениваемого параметра выступала терапевтическая

динамика суммарного балла депрессии, оцениваемой по шкале CDSS, в качестве дополнительных оцениваемых параметров выступали суммарные баллы по шкалам PDQ-20, NSA-5 и PSP, отражающие оцениваемую клиницистом и пациентом выраженность негативных расстройств и общее функционирование, соответственно. В качестве поискового оцениваемого параметра изучалось время до досрочного завершения исследования в обеих группах.

Общая характеристика популяции приведена методами описательной статистики с представлением непрерывных данных в виде средних и стандартных отклонений (S.D.) медиан и первой и третьей квартилей (Q1 и Q3). Категориальные данные приведены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение исходных показателей представленности различных клинических вариантов шизофрении и психопатологических синдромов в независимых выборках проведено посредством критерия χ^2 Пирсона.

Первичные и дополнительные оцениваемые параметры изучались в отдельной модели ANOVA для повторных измерений с фиксированным фактором группы с оценкой межгрупповых контрастов по динамике соответствующей шкалы между визитом 1 и визитами 2 и 3.

Для восполнения пропущенных значений использовался подход замены пропущенных значений предшествующими (Last observation carried forward, LOCF). Анализ различия времени досрочного завершения исследования проводился с помощью анализа

кривых выживаемости Каплана–Мейера (Kaplan–Meier) со сравнением различий между группами с помощью лог-ранк теста, вычислением средней продолжительности участия в исследовании для каждой из групп и показателя относительного риска для полного завершения исследования.

Все виды анализа проводились с помощью программного продукта Graphpad (GraphPad Prism version 9.3.1 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com) за исключением анализа выживаемости, который проводился с помощью программного обеспечения NCSS (NCSS 2021 Statistical Software (2021)). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss).

В анализ включены все пациенты, которые к 1 сентября 2022 г. завершили участие в наблюдении, включая досрочно выбывших из исследования. В отношении досрочно выбывших из исследования пациентов использовался подход замены пропущенных значений предшествующими LOCF.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В анализ вошли 160 пациентов (табл. 1), которые завершили программу наблюдения или выбыли из наблюдения по разным причинам.

Описательная статистика общей выборки приведена в табл. 2. Общую выборку составили 110 пациентов, получавших АВП + вортиоксетин и 50 пациентов, получавших только АВП.

Таблица 1. Количество пациентов исследования в зависимости от схемы медикаментозной терапии

№	Сравниваемые группы пациентов, получающие различные варианты терапии	Целевое число пациентов	Число пациентов, включенных в анализ (завершивших участие в исследовании или выбывших из него к 1 ноября 2022 г.)	Число пациентов, включенных в анализ «случай-контроль»
1.	Комбинированное лечение одним из АВП и вортиоксетином	200	110	39
1.1.	Комбинированное лечение кветиапином и вортиоксетином	50	32	10
1.2.	Комбинированное лечение оланзапином и вортиоксетином	50	28	9
1.3.	Комбинированное лечение рисперидоном и вортиоксетином	50	17	12
1.4.	Комбинированное лечение палиперидоном и вортиоксетином	50	33	8
2.	Монотерапия одним из АВП (кветиапином, оланзапином, рисперидоном или палиперидоном) без АД	60	50	39
Общее число пациентов		250	160	78

Таблица 2. Описательные данные общей выборки пациентов из числа получающих комбинированную терапию АВП + вортиоксетин и монотерапию АВП

	АВП+вортиоксетин n=110	АВП (контроль) n=50	[ВСЕГО] n=160	p
Возраст¹	34,0 (26,2; 44,0)	36,0 (31,2; 42,8)	34,0 (27,8; 44,0)	U=2455, p=0,277
Пол²:				$\chi^2=0,357$, df=1, p=0,550
Жен.	56 (50,9%)	28 (56,0%)	84 (52,5%)	
Муж.	54 (49,1%)	22 (44,0%)	76 (47,5%)	
Образование²:				$\chi^2=7,322$, df=3, p=0,062
Неполное среднее	7 (6,36%)	0 (0,00%)	7 (4,38%)	
Среднее	39 (35,5%)	11 (22,0%)	50 (31,2%)	
Среднее специальное	26 (23,6%)	15 (30,0%)	41 (25,6%)	
Высшее	38 (34,5%)	24 (48,0%)	62 (38,8%)	
Род занятий²:				$\chi^2=4,355$, df=3, p=0,226
Работает	26 (23,6%)	19 (38,0%)	45 (28,1%)	
Учится	6 (5,45%)	3 (6,00%)	9 (5,62%)	
Учится и работает	2 (1,82%)	0 (0,00%)	2 (1,25%)	
Безработный	76 (69,1%)	28 (56,0%)	104 (65,0%)	
Условия проживания²:				$\chi^2=1,346$, df=1, p=0,246
Одинокое	16 (14,5%)	4 (8,00%)	20 (12,5%)	
Совместно с родственниками	94 (85,5%)	46 (92,0%)	140 (87,5%)	
Диагноз²:				$\chi^2=17,576$, df=3, p <0,001
F20.00	19 (17,4%)	6 (12,0%)	25 (15,7%)	
F20.01	72 (66,1%)	20 (40,0%)	92 (57,9%)	
F20.03	13 (11,9%)	18 (36,0%)	31 (19,5%)	
F20.09	5 (4,59%)	6 (12,0%)	11 (6,92%)	
Ведущий синдром:				$\chi^2=18,729$, df=5, p=0,002
Аффективно-бредовой	17 (15,5%)	20 (40,0%)	37 (23,1%)	
Апато-абулический	15 (13,6%)	4 (8,00%)	19 (11,9%)	
Депрессивный	36 (32,7%)	6 (12,0%)	42 (26,2%)	
Галлюцинаторно-параноидный	22 (20,0%)	15 (30,0%)	37 (23,1%)	
Неврозоподобный	9 (8,18%)	3 (6,00%)	12 (7,50%)	
Психопатоподобный	11 (10,0%)	2 (4,00%)	13 (8,12%)	
Длительность заболевания¹	7,00 [3,00; 15,0]	8,00 [4,00; 14,0]	8,00 [4,00;15,0]	U=2701, p=0,858
Количество госпитализаций¹	3,00 [1,00; 5,00]	2,00 [1,25; 5,00]	2,00 [1,00;5,00]	U=2688, p=0,816
Группа инвалидности^{2,*}:				$\chi^2=1,625$, df=3, p=0,654
—	42 (38,2%)	23 (46,0%)	65 (40,6%)	
Первая группа инвалидности	1 (0,91%)	0 (0,00%)	1 (0,62%)	
Вторая группа инвалидности	58 (52,7%)	22 (44,0%)	80 (50,0%)	
Третья группа инвалидности	9 (8,18%)	5 (10,0%)	14 (8,75%)	
Антипсихотик²:				$\chi^2=1,321$, df=3, p=0,724
Оланзапин	32 (29,1%)	17 (34,0%)	49 (30,6%)	
Палиперидон	17 (15,5%)	7 (14,0%)	24 (15,0%)	
Кветиапин	33 (30,0%)	17 (34,0%)	50 (31,2%)	
Рisperидон	28 (25,5%)	9 (18,0%)	37 (23,1%)	

Примечание: ¹Медиана [1-й; 3-й квартили], Тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). ²Частость (%), критерий χ^2 Пирсона (Pearson χ^2 -test). * Первая группа — самая тяжелая, третья — самая легкая.

У всех пациентов, участвовавших в наблюдательной программе, была диагностирована параноидная шизофрения с различными вариантами течения (табл. 2). Средний возраст во всей выборке и у пациентов разного пола не имел значимых отличий. Не было отличий в уровне образования, показателях занятости. В общей выборке пациентов, попавших в общую ветвь наблюдения с комбинированной терапией (АВП + вортиоксетин), оказалось больше случаев с шизофренией, характеризующейся эпизодическим течением с нарастающим дефектом, тогда как в контрольной группе (монотерапия АВП) — наоборот, случаев с рекуррентным течением шизофрении ($p < 0,001$). Значимые отличия были выявлены и в том, какой синдром выявлялся на момент включения пациентов в исследование: в общей выборке комбинированной терапии оказалось больше пациентов с преобладанием депрессивного синдрома, тогда как в группе контроля — оказалось больше пациентов с аффективно-бредовым синдромом ($p = 0,002$).

Для получения сопоставимых групп было проведено исследование «случай-контроль» по показателям пола (полное соответствие), ведущего синдрома (полное соответствие) и возраста (допуск 2 года). В результате в каждую сравниваемую когорту (когорту получающих комбинированную терапию АВП с добавлением вортиоксетина и в когорту получающих монотерапию АВП) были выбраны по 39 случаев с установленными и отраженными в медицинской документации синдромами: аффективно-бредовым — по 15 (38,5%) случаев, галлюцинаторно-параноидным — по 13 (33,3%), депрессивным — по 6 (14,4%), апатико-абулическим — по 3 (7,7%), неврозоподобным — по 1 (2,6%), психопатоподобным — по 1 (2,6%) случаю в каждой группе. Таким образом, с точки зрения преобладающей психопатологической симптоматики и доминирующего синдрома, обе когорты не имели отличий ($p = 1,0$). Их детальная характеристика приведена в табл. 3. Между группами сохранились статистически значимые различия установленных диагностических кодов, однако все диагнозы были в рамках рубрики F20.0 и различались только по типам течения, но не по ведущему синдрому. По всем остальным параметрам обе группы оказались сопоставимыми. Весь последующий анализ наблюдавшихся изменений показателей депрессии у больных шизофренией, на фоне терапии АВП + вортиоксетин и монотерапии АВП, проводился

в образованных методом «случай-контроль» эквивалентных группах. На этапе промежуточного анализа из-за небольшого числа пациентов, которые получили каждый конкретный АВП, сравнение эффективности их комбинаций с вортиоксетином и монотерапии не предоставили надежных данных.

Динамика симптомов и показателей социального функционирования

По результатам проведения теста ANOVA для повторных измерений суммарного балла по шкалам CDSS, NSA-5, PDQ-20 и итогового балла шкалы PSP выявлен статистически значимый эффект взаимодействия между переменными визита и группы по шкалам CDSS и PSP, а также статистически значимый эффект переменной визита в отношении суммарного балла по каждой из шкал (табл. 4, рис. 1). Детальная статистика по различиям между группами приведена в табл. S1 (в Приложении). Эти результаты свидетельствуют, что вне зависимости от терапевтической группы у пациентов к завершению периода наблюдения отмечалось статистически значимое снижение уровня депрессии, оцениваемой по шкале CDSS, а также выраженности негативных симптомов, оцениваемых клиницистом (шкала NSA-5), когнитивных симптомов на основании субъективной оценки (шкала PDQ-20), а также улучшение личностного и социального функционирования — повышение итогового балла шкалы PSP. При этом размеры эффекта η^2_p для фактора визита во всех шкалах, измеряющих клинические показатели, оказались выше, чем для взаимодействия факторов визита и группы. Иными словами, в результате, спустя полгода становления ремиссии депрессивная и негативная симптоматика, когнитивные нарушения и уровень социального функционирования имели тенденцию к улучшению вне зависимости от применяемой комбинированной или монотерапии.

Вместе с тем, между сравниваемыми основной (АВП + вортиоксетин) и контрольной (АВП) группами выявлены статистически значимые различия по динамике суммарного балла по шкалам CDSS и PSP, что представлено в табл. 5. Так, средний балл по шкале CDSS в группе АВП + вортиоксетин статистически значимо снизился с 15,749 (границы 95% ДИ: 14,733-16,765) до 12,501 (11,28-13,722) на визите 2 и до 9,649 (7,854-11,445) на визите 3 (все $p < 0,01$),

Таблица 3. Описательные данные групп пациентов из числа получающих комбинированную терапию АВП + вортиоксетин и монотерапию АВП, образованные методом «случай-контроль»

	АВП+вортиоксетин n=39	АВП (контроль) n =39	[ВСЕГО] n =78	p
Возраст¹	35,0 (30,5;39,0)	36,0 (31,0; 40,0)	35,5 (31,0; 40,0)	U=726,5, p=0,734
Пол²:				$\chi^2=0,0$, df=1, p=1,0
Жен.	23 (59,0%)	23 (59,0%)	46 (59,0%)	
Муж.	16 (41,0%)	16 (41,0%)	32 (41,0%)	
Образование²:				$\chi^2=8,70$, df=3, p=0,03
Неполное среднее	3 (7,69%)	0 (0,00%)	3 (3,85%)	
Среднее	17 (43,6%)	9 (23,1%)	26 (33,3%)	
Среднее специальное	7 (17,9%)	15 (38,5%)	22 (28,2%)	
Высшее	12 (30,8%)	15 (38,5%)	27 (34,6%)	
Род занятий²:				$\chi^2=3,73$, df=3, p=0,29
Работает	10 (25,6%)	16 (41,0%)	26 (33,3%)	
Учится	2 (5,13%)	2 (5,13%)	4 (5,13%)	
Учится и работает	2 (5,13%)	0 (0,00%)	2 (2,56%)	
Безработный	25 (64,1%)	21 (53,8%)	46 (59,0%)	
Условия проживания²:				$\chi^2=3,14$, df=1, p=0,08
Одиночное	7 (17,9%)	2 (5,13%)	9 (11,5%)	
Совместно с родственниками	32 (82,1%)	37 (94,9%)	69 (88,5%)	
Диагноз²:				$\chi^2=11,73$, df=3, p=0,008
F20.00	4 (10,3%)	3 (7,69%)	7 (8,97%)	
F20.01	29 (74,4%)	16 (41,0%)	45 (57,7%)	
F20.03	5 (12,8%)	14 (35,9%)	19 (24,4%)	
F20.09	1 (2,56%)	6 (15,4%)	7 (8,97%)	
Ведущий синдром²:				$\chi^2=0,0$, df=5, p=1,0
Аффективно-бредовой	15 (38,5%)	15 (38,5%)	30 (38,5%)	
Апато-абулический	3 (7,69%)	3 (7,69%)	6 (7,69%)	
Депрессивный	6 (15,4%)	6 (15,4%)	12 (15,4%)	
Галлюцинаторно-параноидный	13 (33,3%)	13 (33,3%)	26 (33,3%)	
Неврозоподобный	1 (2,56%)	1 (2,56%)	2 (2,56%)	
Психопатоподобный	1 (2,56%)	1 (2,56%)	2 (2,56%)	
Длительность заболевания¹	10,0 [4,50; 16,5]	8,00 [4,50; 13,5]	8,50 [4,25; 14,8]	U=690,5, p=0,484
Количество госпитализаций¹	2,00 [1,00; 4,50]	2,00 [2,00; 5,00]	2,00 [1,00; 5,00]	U=695, p=0,503
Группа инвалидности^{2,*}:				$\chi^2=1,43$, df=2, p=0,49
—	14 (35,9%)	19 (48,7%)	33 (42,3%)	
Первая группа инвалидности	21 (53,8%)	16 (41,0%)	37 (47,4%)	
Вторая группа инвалидности	4 (10,3%)	4 (10,3%)	8 (10,3%)	
Третья группа инвалидности				
Антипсихотик¹:				$\chi^2=4,34$, df=3, p=0,227
Оланзапин	9 (23,1%)	13 (33,3%)	22 (28,2%)	
Палиперидон	8 (20,5%)	7 (17,9%)	15 (19,2%)	
Кветиапин	10 (25,6%)	14 (35,9%)	24 (30,8%)	
Рisperидон	12 (30,8%)	5 (12,8%)	17 (21,8%)	

Примечание: ¹Медиана [1-й; 3-й квартили], Тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). ²Частость (%), критерий χ^2 Пирсона (Pearson χ^2 -test). * Первая группа — самая тяжелая, третья — самая легкая.

Таблица 4. Данные по изменениям в суммарных баллах CDSS, NSA-5, PDQ-20 и PSP в группах АВП и АВП + вортиоксетин, полученные в ходе двусторонних повторных измерений по ANOVA

	Переменная	Сумма квадратов	df	Среднее квадратичное	f	p	η^2_p
CDSS	Визит	1116,009	2	558,004	31,062	<0,001	0,29
	Визит × Группа	143,859	2	71,930	4,896	0,009	0,065
	Ост.	2730,547	152	17,964			
NSA-5	Визит	797,598	2	398,799	39,606	<0,001	0,343
	Визит × Группа	37,872	2	18,936	1,881	0,156	0,024
	Ост.	1530,53	152	10,069			
PDQ-20	Визит	3578,88	2	1789,44	31,775	<0,001	0,295
	Визит × Группа	328,368	2	164,184	2,915	0,057	0,037
	Ост.	8560,085	152	56,316			
PSP	Визит	2206,778	2	1103,389	5,569	0,005	0,068
	Визит × Группа	1451,444	2	725,722	3,663	0,028	0,046
	Ост.	30115,778	152	198,13			

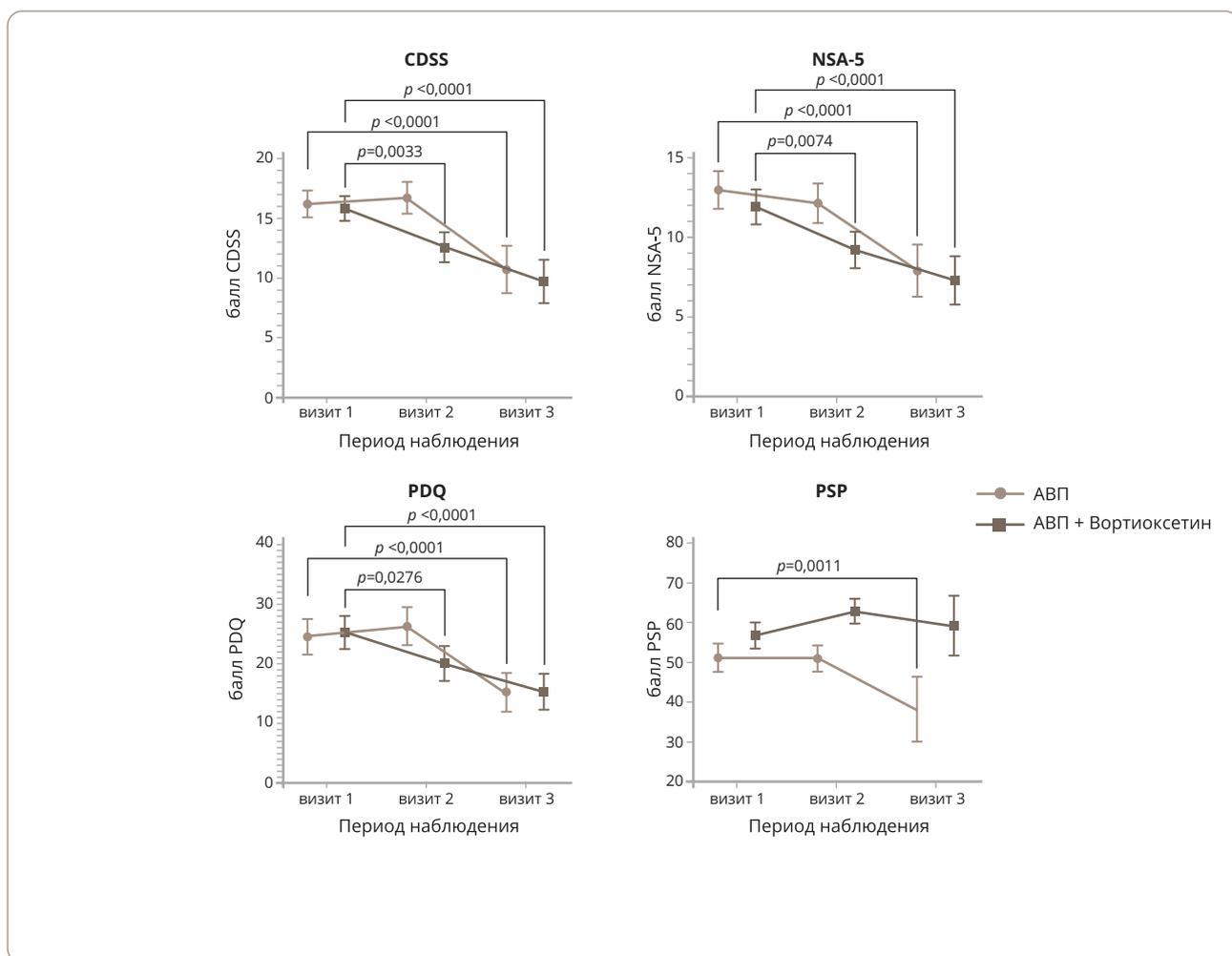


Рисунок 1. Итоговые суммарные баллы по шкалам CDSS, NSA-5, PDQ-20 и PSP в группах АВП и АВП + вортиоксетин.

а в группе АВП с 16,12 (15,02–17,219) увеличился на визите 2 до 16,645 (15,324–17,966) и статистически значимо снизился до 10,642 (8,699–12,585) на визите 3 ($p < 0,001$). На рис. 1 видно, что особенностью динамики показателей клинических шкал стало наличие заметного улучшения в группе АВП + вортиоксетин к визиту 2 при отсутствии аналогичного улучшения в группе контроля и достижение примерно одинаковых значений шкал в обеих группах к визиту 3. В частности, среднее значение шкалы CDSS на визите 2 в группе АВП + вортиоксетин оказалось статистически значимо меньшим, чем в группе АВП ($p < 0,001$, табл. 5). Показатель $\eta^2_p = 0,235$ для межгрупповых различий динамики суммарного балла по шкале CDSS на визите 2 свидетельствует о большом по размеру вкладе вортиоксетина в динамику депрессивных симптомов на этот период. Также на визите 2 значимыми оказались различия суммарного балла NSA-5 ($p = 0,003$) при $\eta^2_p = 0,121$ — то есть при умеренном вкладе вортиоксетина в динамику негативной симптоматики, а также различия суммарного балла PDQ ($p = 0,046$) при $\eta^2_p = 0,212$, что говорит о большом вкладе вортиоксетина в динамику субъективной оценки когнитивного функционирования.

К визиту 3 различия значений шкал, оценивающих выраженность депрессивной, негативной симптоматики и когнитивных нарушений, сглаживались. В пользу влияния иных факторов, не связанных с действием адъювантного АД, говорит малый размер эффекта (η^2_p) вортиоксетина в различиях шкал на визите 3 (табл. 5).

В данном наблюдении прослеживается разнонаправленная в сравниваемых группах динамика социального функционирования, оцениваемого по суммарному баллу по шкале PSP. В группе АВП + вортиоксетин средний балл PSP в итоге недостоверно повысился по сравнению с первым визитом с 56,859 (53,628–60,09) до 59,338 (51,902–66,775). Напротив, в контрольной группе АВП средний итоговый балл PSP на втором визите почти не изменился, но к концу наблюдения статистически значимо ухудшился с 51,252 (47,756–54,749) до 38,334 (30,287–46,382) ($p = 0,0011$). При этом показатели PSP имели значимые межгрупповые различия на визитах 2 и 3 ($p = 0,004$ и $p = 0,01$ соответственно), что показывает результирующее существенное влияние комбинированной терапии АВП + вортиоксетин на уровень социального функционирования

Таблица 5. Итоговые суммарные баллы по шкалам CDSS, NSA-5, PDQ-20 и PSP в группах АВП и АВП + вортиоксетин

Шкала	Визит	АВП			АВП + вортиоксетин			Статистический анализ межгрупповых различий по сравнению с визитом 1		
		Средн.	Нижний предел доверительного интервала 95%	Верхний предел доверительного интервала 95%	Средн.	Нижний предел доверительного интервала 95%	Верхний предел доверительного интервала 95%	f	p	η^2_p
CDSS	1	16,12	15,02	17,219	15,749	14,733	16,765	–	–	–
	2	16,645	15,324	17,966	12,501	11,28	13,722	21,535	<0,001	0,235
	3	10,642	8,699	12,585	9,649	7,854	11,445	0,197	0,659	0,003
NSA5	1	12,984	11,819	14,15	11,919	10,842	12,996	--	–	–
	2	12,133	10,904	13,361	9,209	8,074	10,344	9,663	0,003	0,121
	3	7,905	6,283	9,527	7,308	5,81	8,807	0,159	0,692	0,002
PDQ	1	24,36	21,399	27,321	25,105	22,369	27,841	–	–	–
	2	26,139	23,017	29,261	19,901	17,016	22,786	18,839	<0,001	0,212
	3	15,065	11,855	18,276	15,193	12,226	18,16	0,057	0,812	0,001
PSP	1	51,252	47,756	54,749	56,859	53,628	60,09	–	–	–
	2	51,042	47,773	54,311	62,929	59,909	65,95	8,833	0,004	0,112
	3	38,334	30,287	46,382	59,338	51,902	66,775	7,091	0,01	0,092

больных шизофренией с депрессивной симптоматикой, сохраняющейся в период становления ремиссии.

Анализ выбывания пациентов из исследования

Анализ времени до преждевременного завершения исследования (рис. 2) продемонстрировал, что в группе АВП + вортиоксетин статистически значимо больше пациентов полностью завершили программу исследования ($n=27$, 69,23%) по сравнению с группой АВП ($n=13$, 33,33%) ($\chi^2=14,618$, $df=1$, $p < 0,001$, лог-ранк тест). Показатель Mean survival time в исследовании в группе АВП был статистически значимо меньше ($p < 0,001$) и составил 101,436 дня (95% ДИ: 81,518-121,354), а в группе АВП + вортиоксетин — 161,744 дня (147,981-175,506). Показатель относительного риска для полного завершения исследования в группе вортиоксетин + АВП по сравнению с АВП составил 3,618 (1,871-6,994).

Анализ переносимости препаратов

В группе АВП + вортиоксетин зарегистрировано 62 нежелательных явления (НЯ), в группе АВП — 67 НЯ. Полный перечень НЯ приведен в табл. S2 (см. Приложение). Среди НЯ, наблюдавшихся в группе АВП + вортиоксетин: 11 возникли у 5% пациентов, сонливость у 6 (15,4%), тремор у 5 (12,8%), акатизия у 5 (12,8%), ухудшение внимания у 5 (12,8%), увеличение веса у 5 (12,8%), тошнота у 5 (12,8%), головокружение у 4 (10,3%), тревога у 4 (10,3%), слабость у 3 (7,8%), раздражительность у 3 (7,8%), зуд у 3 (7,8%). Остальные НЯ отмечались в единичных случаях. В группе АВП также у более, чем 5% пациентов, возникли 11 НЯ: ухудшение депрессии — у 10 человек (25,6%), сонливость у 6 (15,4%), тремор у 6 (15,4%), увеличение веса у 6 (15,4%), тревога у 6 (15,4%), акатизия у 5 (12,8%), ухудшение внимания у 5 (12,8%), слабость у 4 (10,3%), тахикардия у 3 (7,8%), гиперпролактинемия у 3 (7,8%). При отсутствии статистически значимых различий, объясняющихся величиной

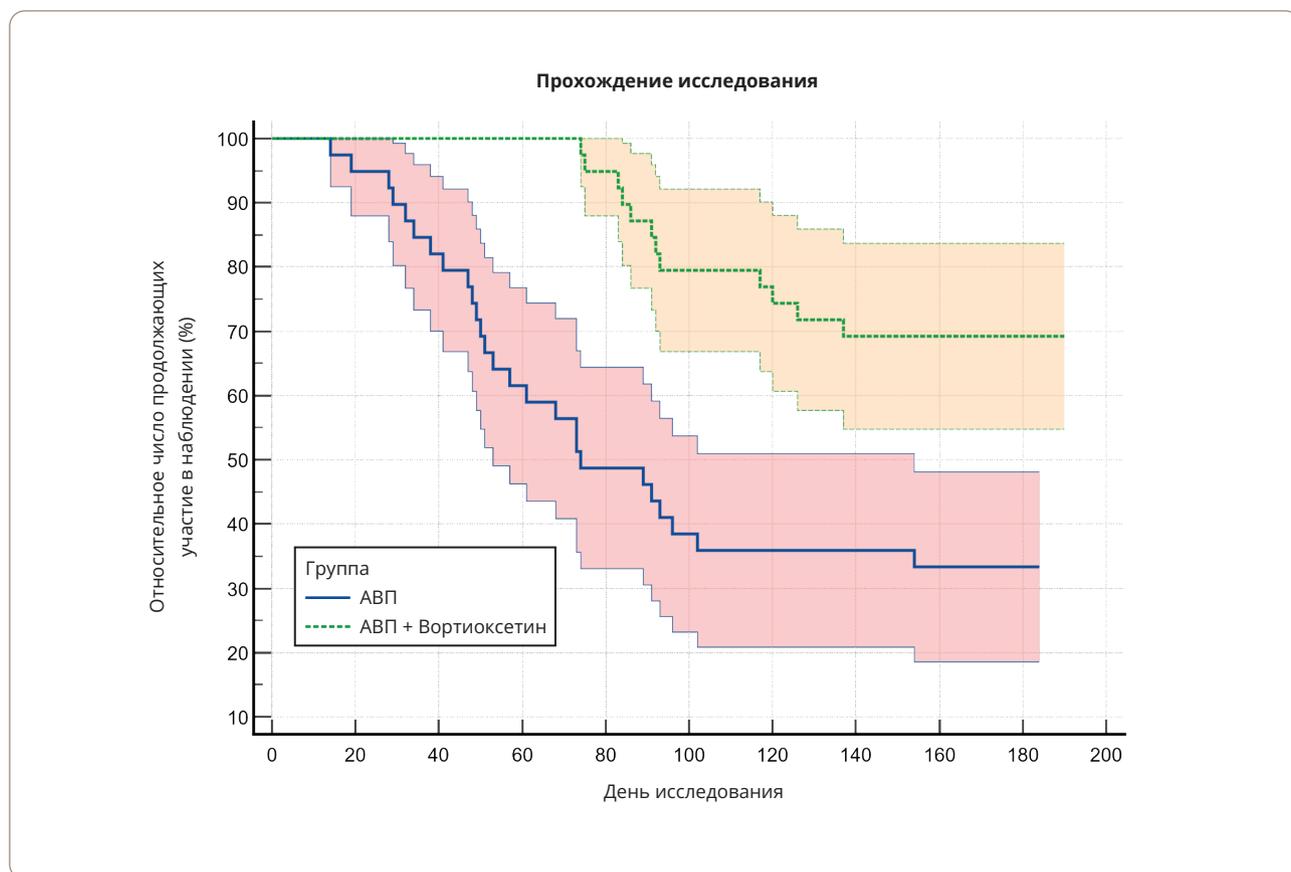


Рисунок 2. Вероятность полного прохождения исследования пациентами из групп АВП и АВП + вортиоксетин (метод Каплана-Мейера).

выборки, обращает внимание, что в группе АВП + вортиоксетин чаще отмечались тошнота и кожный зуд — эти НЯ достаточно типичные для вортиоксетина. В группе контроля чаще всего отмечалось усиление депрессии и несколько чаще — обострение психотических симптомов. В целом состав НЯ оказался схожим и довольно типичным для основной базовой терапии антипсихотиками: в обеих группах наиболее распространенными оказались легкие экстрапирамидные симптомы (ЭПС), а также сонливость, увеличение веса и ухудшение концентрации внимания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сообщаем здесь о результатах первого в России наблюдательного исследования психосоциального функционирования больных шизофренией, имеющих симптомы депрессии в период становления ремиссии, на фоне комбинированной терапии вортиоксетином и АВП. Данное исследование показало, что на фоне приема 6-месячного курса лечения комбинацией АВП и вортиоксетина, назначаемых согласно клинической необходимости в гибких дозах, наблюдается значимое улучшение по итоговому баллу шкалы PSP (первичный показатель эффективности), суммарному баллу шкалы CDSS (ключевой вторичный показатель эффективности) и другим вторичным результатам эффективности (шкале CGI-S и шкале NSA-5). Результаты этого исследования подтверждают, что присоединение вортиоксетина к базовой терапии антипсихотиком второго поколения является эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения шизофрении с сопутствующими депрессивными симптомами в период становления ремиссии. В проведенном 6-месячном проспективном обсервационном исследовании динамики депрессивных симптомов и социального функционирования больных в период становления ремиссии параноидной шизофрении на фоне комбинированной терапии АВП и вортиоксетином и монотерапии АВП после применения метода «случай–контроль» установлено статистически значимое и клинически существенное улучшение депрессивных, негативных симптомов, самооценки когнитивных способностей, и особенно выраженное повышение качества личностного и социального функционирования.

Сравнительный анализ динамики показателей клинических шкал показывает, что присоединение вортиоксетина к терапии АВП позволяет ускорить редукцию симптомов депрессии, сохраняющихся или возникающих на этапе обратного развития психоза и становления ремиссии. Антидепрессивный эффект у больных с шизофренией согласуется с имеющимися данными об эффективности вортиоксетина, доказанной при лечении большого депрессивного расстройства [32, 35, 38, 40].

Кроме того, добавление вортиоксетина к базовой терапии АВП способствует ускоренному ослаблению негативных симптомов вне зависимости от того, с какой точки зрения их рассматривать — «преходящие» это негативные нарушения, присущие рецидиву и сохраняющиеся дольше позитивной симптоматики, или это связанная с депрессией негативная симптоматика, например, «негативная аффективность» [56], или негативные симптомы, обусловленные общими с депрессией механизмами развития, или погрешность, заложенная в шкале, когда в действительности депрессивные симптомы подпадают под оценку шкалы негативных симптомов.

Изучение субъективной оценки пациентами своих когнитивных способностей показало, что на фоне лечения комбинацией АВП + вортиоксетин происходит последовательное и статистически значимое улучшение среднего значения шкалы PDQ, причем с существенным вкладом в его динамику вортиоксетина, тогда как на фоне монотерапии АВП улучшение достигается лишь спустя полгода.

Наибольший эффект адъюнкция вортиоксетина оказывает на уровень психосоциального функционирования: ко второму визиту в основной группе итоговый балл PSP значительно возростал и значимо отличался от контроля, и в последующем эта разница сохранялась. Выраженная положительная динамика психосоциального функционирования в группе АВП + вортиоксетин совпадает с отчетливым антидепрессивным эффектом, ослаблением негативной симптоматики, повышением самооценки когнитивных способностей.

Тот факт, что к третьему визиту различия значений шкал, оценивающих выраженность депрессивной, негативной симптоматики и когнитивных нарушений, сглаживались, может быть объяснен тремя обстоятельствами: 1) спонтанной редукцией

депрессивной симптоматики по мере формирования ремиссии у существенной части больных, получающих любые схемы терапии; 2) относительно отсроченным наступлением антидепрессивного эффекта некоторых АВП; 3) наконец, с достижением наибольшего возможного улучшения психического состояния и/или с приближением шкальной оценки к минимальным заложенным в них значениям, когда вероятность различий снижается.

Комбинированная терапия АВП и вортиоксетином характеризуется высокой, превосходящей в два раза по сравнению с монотерапией АВП, частотой продолжения лечения (используя статистическую терминологию — выживаемостью пациента на фоне терапии): спустя полтора месяца разница числа принимающих участие пациентов в основной и в контрольной группе достигла статистической значимости и сохранялась до конца наблюдения.

Присоединение вортиоксетина показало не только эффективность, но и безопасность такой комбинации: у пациентов не наблюдается увеличения частоты и тяжести НЯ, характерных для АВП. Среди НЯ, которые отличали применение комбинированной схемы терапии АВП + вортиоксетин оказались кожный зуд и тошнота. Напротив, применение вортиоксетина снижало риск ухудшения депрессии, которая часто наблюдалась в случае монотерапии АВП. Хороший профиль безопасности вортиоксетина согласуется с данными РКИ [32, 34].

Ограничения исследования

До настоящего времени сохраняются трудности различения негативной симптоматики шизофрении и собственно симптомов депрессии, особенно проявлений так называемой «негативной аффективности». Принятые критерии диагностики и существующие клинические шкалы не решают этой проблемы. Поэтому на протяжении всего исследования имелся риск включения в него разнородных случаев с различной психопатологической структурой самой депрессии и аффективно-бредовых приступов, неодинаковой взаимосвязью бредовых и депрессивных проявлений.

Исследование было наблюдательным и максимально приближенным к реальной клинической практике, оно не было ослеплено, и в нем не применялось рандомизации. Обсервационный дизайн исследования повлек избирательность включения

в разные ветви наблюдения: в группу контроля, где пациенты получали монотерапию АВП, вошли преимущественно пациенты с относительно равномерным обратным развитием депрессивно-бредовых приступов шизофрении и меньшей тяжестью депрессии, тогда как в основной группе значительно чаще оказывались больные шизофренией, у которых в период становления ремиссии на первый план в клинической картине выступали симптомы депрессии. Вероятно, это объясняется тем, что врачи-психиатры в реальной клинической практике, видя благоприятное обратное развитие аффективно-бредового (депрессивно-бредового) синдрома с параллельной редукцией психотических и депрессивных его составляющих, чаще всего продолжали монотерапию АВП. Напротив, когда у пациентов, несмотря на редукцию психотической симптоматики, сохранялись или усиливались депрессивные проявления, врачи обычно вместо бредовых и аффективно-бредовых синдромов диагностировали депрессивный синдром, и чаще дополнительно к АВП назначали вортиоксетин. Такая избирательность в выборе лечения, объясняющаяся врачебным стремлением уменьшить страдания пациента и избежать риски, связанные с недостаточной терапией депрессии, на наш взгляд, стала причиной статистически значимых различий распределения ведущего синдрома между основной выборкой АВП + вортиоксетин и контрольной группой монотерапии АВП. Для нивелирования этого эффекта на этапе промежуточного анализа полученных данных произведен отход от когортного исследования и с использованием полученного материала применен метод «случай-контроль». Данный метод не только предоставил возможность провести сравнение в клинически (синдромально) однородной выборке, но и уменьшил шансы выявить и тем более доказать более надежные различия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 6-месячном наблюдательном исследовании динамики психосоциального функционирования больных шизофренией, имеющих симптомы депрессии в период становления ремиссии, на фоне комбинированной терапии вортиоксетином и антипсихотиками второго поколения, в условиях реальной клинической практики присоединение вортиоксетина к базовой

терапии АВП отмечалось статистически значимое и клинически существенное улучшение симптомов депрессии, негативных проявлений и качества социального функционирования. Комбинированная терапия вортиоксетином и АВП, в том числе кветиапином, оланзапином, палипериδοном или риспериδοном, хорошо переносилась, а среди побочных эффектов терапии преобладают увеличение веса, ЭПС и седативное действие — НЯ, присущие антипсихотикам, частота которых в комбинированной терапии не превышает монотерапии.

История публикации:

Статья поступила: 14.02.2023

Статья принята: 14.03.2023

Публикация: 24.03.2023

Вклад авторов: Александр Резник разработал концепцию исследования и выступил главным координатором деятельности по сбору данных; Александр Мудрак, Николай Захаров, Жанна Попова, Анастасия Хорошилова, Илона Курбатова, Алина Сайфулина, Антон Елисеенко, Татьяна Матвиевская, Ангелина Ханнанова осуществляли сбор данных; Тимур Сюняков осуществлял анализ данных; Александр Резник и Тимур Сюняков написали черновой вариант рукописи, который в дальнейшем дорабатывался Александром Резником после получения всей дополнительной информации от соавторов.

Финансирование: Статья была написана без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные данные: Дополнительные материалы к данной статье можно найти в онлайн-версии, doi: 10.17816/CP3728

Цитировать: Reznik AM, Syunyakov TS, Mudrak AV, Zakharov NB, Popova ZhB, Khoroshilova AN, Khurbatova IG, Saifulina AM, Eliseenko AM, Matvievskaya TK, Khannanova AN. The dynamics of depression and psychosocial functioning in patients with schizophrenia in the period of remission formation when receiving combination therapy involving vortioxetine and second-generation

antipsychotics (interim analysis data). Consortium Psychiatricum. 2023;4(1):CP3728. doi: 10.17816/CP3728

Информация об авторах

***Александр Михайлович Резник**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7076-5901>, eLIBRARY SPIN-code: 4955-8297

Эл. почта: a.m.reznik1969@gmail.com

Тимур Сергеевич Сюняков, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>,

eLIBRARY SPIN-код: 7629-5309

Александр Владимирович Мудрак, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>, eLIBRARY SPIN-код: 7629-5309

Николай Борисович Захаров, заведующий дневным стационаром, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-5233>

Жанна Борисовна Попова, заведующая дневным стационаром, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

Анастасия Николаевна Хорошилова, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

Илона Георгиевна Хурбатова, врач-психиатр, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»

Алина Маратовна Сайфулина, врач-психиатр, ООО «Клиника психиатрии и психотерапии "МАЙНДСЕТ"»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5867-7116>

Антон Михайлович Елисеенко, врач-психиатр, ООО «Эмпатия»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4148-3216>

Татьяна Константиновна Матвиевская, врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

Ангелина Наилевна Ханнанова, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5765-2259>,

e-Library SPIN-code: 7247-6175

*Автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophrenia bulletin*. 2017;43(2):240–244. doi: 10.1093/schbul/sbw097.
2. Liu R, Fang X, Yu L, Wang D, Wu Z, Guo C, Teng X, Ren J, Zhang C. Gender Differences of Schizophrenia Patients With and Without Depressive Symptoms in Clinical Characteristics. *Frontiers in psychiatry*. 2022;12:792019. doi: 10.3389/fpsy.2021.792019.
3. Majadas S, Olivares J, Galan J, Diez T. Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(2):145–151. doi: 10.1016/j.comppsy.2011.03.009.
4. Miura I, Nosaka T, Yabe H, Hagi K. Antidepressive Effect of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Meta-Regression Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2021;24(3):200–215. doi: 10.1093/ijnp/pyaa082.
5. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*. 2013;150(1):3–10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028.
6. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy — going, going... but still not gone. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2010;196(2):92–95. doi: 10.1192/bjp.bp.109.073429.
7. Upthegrove R, Birchwood M, Ross K, Brunett K, McCollum R, Jones L. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2010;122(3):211–218. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01506.x.
8. Gardsjord ES, Romm KL, Friis S, Barder HE, Evensen J, Haahr U, ten Velden Hegelstad W, Joa I, Johannessen JO, Langeveld J, Larsen TK, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T, Melle I, Røssberg JI. Subjective quality of life in first-episode psychosis. A ten year follow-up study. *Schizophrenia research*. 2016;172(1-3):23–28. doi: 10.1016/j.schres.2016.02.034.
9. Velthorst E, Nieman DH, Becker HE, van de Fliert R, Dingemans PM, Klaassen R, de Haan L, van Amelsvoort T, Linszen DH. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophrenia research*. 2009;109(1-3):60–65. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.002.
10. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2007;90(1-3):186–197. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.027.
11. Dutta R, Murray RM, Allardyce J, Jones PB, Boydell J. Early risk factors for suicide in an epidemiological first episode psychosis cohort. *Schizophrenia research*. 2011;126(1-3):11–19. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.021.
12. Kelleher I, Corcoran P, Keeley H, Wigman JT, Devlin N, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, Sarchiapone M, Hoven C, Wasserman D, Cannon M. Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt: a prospective cohort study. *JAMA psychiatry*. 2013;70(9):940–948. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.140.
13. Lindenmayer JP, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 1991;32(6):528–533. doi: 10.1016/0010-440x(91)90032-8.
14. An der Heiden W, Leber A, Hafner H. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(5):387–396. doi: 10.1007/s00406-016-0697-2.
15. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(5):380–390. doi: 10.1111/acps.12873.
16. Felmet K, Zisook S, Kasckow JW. Elderly patients with schizophrenia and depression: diagnosis and treatment. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2011;4(4):239–250. doi: 10.3371/CSRP.4.4.4.
17. Jhaver H, Sidhu M, Patel RS. Missed Diagnosis of Major Depressive Disorder with Catatonia Features. *Brain sciences*. 2019;9(2):31. doi: 10.3390/brainsci9020031.
18. Borisova PO. Nosological Dilemma and Clinical Polymorphism of the Catatonia Phenomenon. *Psychiatry*. 2020;18(2):61–70. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-61-70.
19. Lako IM, Taxis K, Bruggeman R, Knegtering H, Burger H, Wiersma D, Slooff CJ. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2012;27(4):240–244. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.10.007.
20. Vahia IV, Lanouette NM, Golshan S, Fellows I, Mohamed S, Kasckow JW, Zisook S. Adding antidepressants to antipsychotics for treatment of subsyndromal depressive symptoms in schizophrenia: Impact on positive and negative symptoms. *Indian journal of psychiatry*. 2013;55(2):144–148. doi: 10.4103/0019-5545.111452.
21. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(9):1379–1389. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1379.
22. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939–951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
23. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876–86. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035.
24. Moazen-Zadeh E, Bayanati S, Ziafat K, Rezaei F, Mesgarpour B, Akhondzadeh S. Vortioxetine as adjunctive therapy to risperidone for treatment of patients with chronic schizophrenia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2020;34(5):506–513. doi: 10.1177/0269881120909416.
25. Redaelli S, Porffy L, Oloyede E, Dzahini O, Lewis G, Lobo M, Whiskey E, Shergill SS. Vortioxetine as adjunctive therapy in the treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:20451253221110014. doi: 10.1177/20451253221110014.
26. Lowe P, Krivoy A, Porffy L, Henriksdottir E, Eromona W, Shergill SS. When the drugs don't work: treatment-resistant schizophrenia, serotonin and serendipity. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(1):63–70. doi: 10.1177/2045125317737003.
27. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms

- in major depressive disorder. Expert opinion on drug safety. 2015;14(8):1291–1304. doi: 10.1517/14740338.2015.1046836.
28. Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *Journal of affective disorders*. 2018;229:421–428. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.056.
 29. Chokka P, Twistholm AH, Bougie J, Clerzius G, Ettrup A. Improvements in Workplace Productivity in Working Patients With Major Depressive Disorder: Results From the AtWoRC Study. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2020;62(3):e94–e101. doi: 10.1097/JOM.0000000000001805.
 30. Florea I, Danchenko N, Brignone M, Loft H, Rive B, Abetz-Webb L. The effect of vortioxetine on health-related quality of life in patients with major depressive disorder. *Clinical therapeutics*. 2015;37(10):2309–2323.e6. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.08.008.
 31. Florea I, Loft H, Danchenko N, Rive B, Brignone M, Merikle E, Jacobsen PL, Sheehan DV. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain and behavior*. 2017;7(3):e00622. doi: 10.1002/brb3.622.
 32. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS drugs*. 2014;28(9):855–874. doi: 10.1007/s40263-014-0195-x.
 33. Huang IC, Chang TS, Chen C, Sung JY. Effect of vortioxetine on cognitive impairment in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2022;25(12):969–978. doi: 10.1093/ijnp/pyac054.
 34. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015;40(8):2025–2037. doi: 10.1038/npp.2015.52.
 35. Mattingly GW, Ren H, Christensen MC, Katzman MA, Polosan M, Simonsen K, Hammer-Helmich L. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder in real-world clinical practice: results of the RELIEVE study. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:824–831. doi: 10.3389/fpsy.2022.824831.
 36. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2014;17(10):1557–1567. doi: 10.1017/S1461145714000546.
 37. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2017;78(1):115–121. doi: 10.4088/JCP.16m10744.
 38. Polosan M, Rabbani M, Christensen MC, Simonsen K, Ren H. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder in real-world clinical practice: French cohort results from the global RELIEVE study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2022;18:1963–1974. doi: 10.2147/NDT.S374635.
 39. Smith J, Browning M, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, Olsen CK, Christensen SR, Dawson GR, Deakin JF, Hawkins P, Morris R, Goodwin G, Harmer CJ. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. *Molecular psychiatry*. 2018;23(5):1127–1133. doi: 10.1038/mp.2017.104.
 40. Wang G, Xiao L, Ren H, Simonsen K, Ma J, Xu X, Guo P, Wang Z, Bai L, Heldbo Reines E, Hammer-Helmich L. Effectiveness and safety of vortioxetine for major depressive disorder in real-world clinical practice: results from the single-arm RELIEVE China study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2022;18:1939–1950. doi: 10.2147/NDT.S358253.
 41. Jensen JB, du Jardin KG, Song D, Budac D, Smagin G, Sanchez C, Pehrson AL. Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: evidence for direct 5-HT receptor modulation. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014;24(1):148–159. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.011.
 42. McIntyre RS, Xiao HX, Syeda K, Vinberg M, Carvalho AF, Mansur RB, Maruschak, Cha D S. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS drugs*. 2015;29(7):577–589. doi: 10.1007/s40263-015-0263-x.
 43. Harrison JE, Lophaven S, Olsen CK. Which cognitive domains are improved by treatment with vortioxetine? *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2016;19(10):pyw054. doi: 10.1093/ijnp/pyw054.
 44. Guy W. *Clinical global impressions, ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised*. Rockville: National Institute of Mental Health; 1976.
 45. Amri I, Millier A, Toumi M. Minimum clinically important difference in the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(7):A766. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.288.
 46. Addington J, Shah H, Liu L, Addington D. Reliability and validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia research*. 2014;153(1–3):64–67. doi: 10.1016/j.schres.2013.12.014.
 47. Assanovich MV. [Psychometric properties and diagnostic criteria of Negative Symptoms Assessment-5 (NSA-5) in schizophrenia]. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2020;1:83–92. doi: 10.31363/2313-7053-2020-1-83-92. Russian.
 48. Strober LB, Binder A, Nikelshpur OM, Chiaravalloti N, DeLuca J. The perceived deficits questionnaire: perception, deficit, or distress? *International journal of MS care*. 2016;18(4): 183–190. doi: 10.7224/1537-2073.2015-028.
 49. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2000;101(4):323–329.
 50. Opler M, Fu DJ. Comments on the scoring guideline of the personal and social performance scale (PSP). *Schizophrenia research*. 2014;152(1):304. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.039.
 51. Nafees B, van Hanswijck de Jonge P, Stull D, Pascoe K, Price M, Clarke A, Turkington D. Reliability and validity of the Personal and Social Performance scale in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2012;140(1–3):71–76. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.013.
 52. Lee SC, Tang SF, Lu WS, Huang SL, Deng NY, Lue WC, Hsieh CL. Minimal detectable change of the Personal and Social Performance scale in individuals with schizophrenia. *Psychiatry research*. 2016;246:725–729. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.058.

53. Berk M, Ng F, Dodd S, Callaly T, Campbell S, Bernardo M, Trauer T. The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2008;14(6):979–983. doi: 10.1111/j.1365-2753.2007.00921.x.
 54. Dunlop BW, Gray J, Rapaport MH. Transdiagnostic clinical global impression scoring for routine clinical settings. *Behavioral sciences*. 2017;7(3):40. doi: 10.3390/bs7030040.
 55. Jelastopulu E, Giourou E, Merekoulis G, Mestousi A, Moratis E, Alexopoulos EC. Correlation between the Personal and Social Performance scale (PSP) and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in a Greek sample of patients with schizophrenia. *BMC psychiatry*. 2014;14:197. doi: 10.1186/1471-244X-14-197.
 56. Smulevich AB. [Depression in general medicine: a guide for doctors]. Moscow: Medical Information Agency; 2007;256. Russian.
-

Эффективность применения релаксационного сценария в технологии виртуальной реальности в отношении коморбидных симптомов тревоги и астении в условиях соматического стационара: пилотное сравнительное рандомизированное открытое исследование

Efficacy of a relaxation scenario in virtual reality for the comorbid symptoms of anxiety and asthenia in a general hospital setting: a pilot comparative randomized open-label study

doi: 10.17816/CP221

Оригинальное исследование

Taisiya Lepilkina¹, Allan Beniashvili¹, Roman Cheremin², Natalya Malyukova², Margarita Morozova¹, Mikhail Bogdanov², Denis Burminsky¹, Sergei Potanin¹, Svetlana Rodkina², George Rupchev¹, Margarita Eip²

¹ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

² Speech Pathology and Neurorehabilitation Center, Moscow, Russia

Таисия Лепилкина¹, Аллан Бениашвили¹, Роман Черемин², Наталья Малюкова², Маргарита Морозова¹, Михаил Богданов², Денис Бурминский¹, Сергей Потанин¹, Светлана Родкина², Георгий Рупчев¹, Маргарита Эип²

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

² ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ», Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Patients in general hospitals often display concomitant signs of mental maladjustment: low mood, anxiety, apathy, asthenia, all of which can have a negative impact on the course of the underlying disease and the recovery process. One of the non-pharmacological approaches that has gained wider acceptance in medical practice in recent years is the use of procedures based on virtual reality.

AIM: Assess the efficacy of the new domestic, virtual reality application Flow as relates to symptoms of anxiety and asthenia in patients undergoing inpatient treatment.

METHODS: The study was open-label and had a comparison group; the patients were assigned to the experimental or control group using a randomization table. The patients were assessed using the Spielberger State Anxiety Inventory; the Fatigue Symptom Rating Scale; the Well-being, Activity, Mood questionnaire; the Depression Anxiety Stress Scale; and the Clinical Global Impression Scale. Physical parameters were measured before and after each virtual reality session. The obtained data were statistically processed.

RESULTS: The study involved 60 patients. In 40 patients, the treatment program included a course of five daily relaxation sessions in virtual reality; the control group consisted of 20 patients, who were treated in accordance with the usual practice of the institution. The addition of virtual reality sessions to the standard treatment course yielded significant advantage in terms of affective symptoms reduction in patients both after a single session and as a result of undergoing the full course, and several days after its completion. The patients in the experimental group also showed a significant decrease in blood pressure after the sessions, and this was most pronounced in individuals who initially had elevated and high blood pressure.

CONCLUSION: The use of relaxation program courses in the virtual reality application Flow is an effective and promising means of non-pharmacological care for non-psychiatric inpatients showing symptoms of anxiety, apathy, depressive mood, as well as hypertension.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Пациенты соматических стационаров нередко демонстрируют сопутствующие признаки психической дезадаптации — сниженное настроение, тревогу, апатию, астению, которые могут оказывать негативное влияние на течение основного заболевания и процессы восстановления. Одним из нелекарственных подходов, в последние годы все шире внедряемых в медицинскую практику, является использование методик на основе технологии виртуальной реальности.

ЦЕЛЬ: Оценить эффективность нового отечественного приложения виртуальной реальности Flow в отношении симптомов тревоги и астении у пациентов, проходящих стационарное лечение.

МЕТОДЫ: Исследование было открытым, с группой сравнения; определение пациента в экспериментальную либо контрольную группу происходило с использованием рандомизационной таблицы. Состояние пациентов оценивалось при помощи шкалы ситуативной тревожности Спилбергера, шкалы оценки симптома усталости, опросника «Самочувствие, активность, настроение», шкалы депрессии, тревоги, стресса и шкал общего клинического впечатления. До и после каждой сессии виртуальной реальности проводилось измерение физикальных показателей. Полученные данные обрабатывались статистически.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В исследовании приняли участие 60 пациентов. У 40 пациентов в программу лечения был включен курс из пяти ежедневных релаксационных сессий в виртуальной реальности; контрольную группу составили 20 пациентов, которые проходили лечение в соответствии с рутинной практикой учреждения. Добавление к стандартному лечению курса сессий в виртуальной реальности создавало значимое преимущество в редукации у пациентов аффективных жалоб как после одного занятия, так и в результате прохождения курса и через несколько дней после его завершения. Пациенты экспериментальной группы также демонстрировали достоверное снижение показателей артериального давления после прохождения сессий, причем наиболее выраженным оно было у лиц с изначально повышенным и высоким давлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Курсовое использование релаксационной программы в технологии виртуальной реальности Flow является эффективным и перспективным методом нелекарственной помощи пациентам соматического стационара в отношении жалоб на тревогу, апатию, снижение настроения, а также симптомы гипертонии.

Keywords: *virtual reality; non-pharmacological therapy; comorbid mental symptoms; maladjustment reaction; lowering blood pressure*

Ключевые слова: *виртуальная реальность; нефармакологическая терапия; коморбидные психические симптомы; реакция дезадаптации; снижение артериального давления*

ВВЕДЕНИЕ

Соматической патологии зачастую сопутствуют признаки стрессовой реакции и дезадаптации в виде снижения настроения и повышенного уровня тревоги. Так, от 18 до 33% пациентов, перенесших инсульт, обнаруживают депрессивные нарушения [1]; симптомы тревоги встречаются у 28% пациентов соматических стационаров, а в 8% случаев достигается удовлетворение критериям того или иного тревожного расстройства [2]. Аффективные симптомы и соматическое неблагополучие оказывают взаимное негативное влияние, которое происходит по психологическим, поведенческим и физиологическим механизмам. Тревога и сниженное настроение могут быть реакцией пациента на болезнь, ограничение привычной активности и круга общения, следствием негативной оценки перспектив восстановления; в свою очередь, соматический недуг может усиливать проявления уже имеющегося психического заболевания [3, 4]. К негативным поведенческим проявлениям относят аддикции, нарушения сна, несоблюдение режима лечения [5]. Физиологические механизмы включают усиление воспалительной реакции и нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [6]. Исследования также указывают на существование связи между тревожными расстройствами и артериальной гипертензией (АГ) [7]. В совокупности эти факторы могут ухудшать течение и прогноз соматического процесса, снижать эффективность лечения, замедлять выздоровление. Таким образом, поиск эффективных средств коррекции негативных психических состояний является важной и самостоятельной задачей курации соматических пациентов.

Использование ресурсов фармакологии для лечения коморбидных симптомов дезадаптации, наряду с доказанной эффективностью, имеет и ряд ограничений, таких как нежелательное увеличение лекарственной нагрузки, зачастую длительный период подбора эффективной дозы, возможные противопоказания и побочные эффекты, для некоторых

препаратов — потенциал развития зависимости [8]. Нелекарственные методы коррекции при сопоставимой эффективности в данной ситуации будут иметь преимущество. Другой традиционной и эффективной формой помощи при различных видах дистресса и дезадаптации является психотерапия. Вместе с тем накапливаются данные о положительном влиянии на психическое состояние таких видов активности, как медитация, йога, различные дыхательные практики и практики осознанности (mindfulness) [9, 10]. Обзорные статьи и метааналитические исследования свидетельствуют о том, что медитативные практики способствуют снижению уровня стресса и уменьшению АГ [11–13]. Исследования также показывают, что регулярное использование медитации, релаксации и дыхательных практик способствует многим положительным изменениям как в эмоциональном состоянии практикующих, так и в аспектах соматического здоровья, таких как значимое снижение гормонов стресса [14] и маркеров хронического воспаления [15], нормализация повышенного артериального давления (АД) [16–19].

В попытках обеспечить стандартизацию и воспроизводимость этих видов помощи исследователи и специалисты все чаще обращаются к технологиям на основе виртуальной реальности. Виртуальная реальность (VR) представляет собой симулированную трехмерную иммерсивную среду, в которой пользователь может действовать по предлагаемым сценариям [20]. В последние годы различные VR-приложения широко внедряются в медицинскую практику, включая программы как для специалистов (тренинг специфических навыков, имитация лечебных процессов и др.), так и для пациентов (релаксация и стресс-менеджмент, преодоление тревоги, нейрореабилитация и др.) [21–23]. По результатам исследований приложения на основе VR показывают сопоставимую с фармакологической, а иногда и превосходящую ее эффективность в качестве инструмента помощи при тревожных расстройствах [24], фобиях [25], нарушениях пищевого

поведения [26] и других психопатологических состояниях. Эти данные делают обоснованными попытки перевести практики релаксации на высокотехнологичные платформы. Технологии ВР позволяют, с одной стороны, стандартизировать методику, с другой — не исключают возможностей индивидуальной настройки сценария с учетом состояния пациента, подбора оптимальной длительности программы, настройки параметров дыхания, предпочитаемых локаций и других параметров.

В России компанией ООО «Виартех Девелопмент» была разработана программа релаксации Flow, интегрированная в кресло-капсулу, для людей с различными проявлениями стрессовой реакции, тревоги и напряжения.

Основной целью исследования являлась оценка эффективности применения релаксационного сценария в технологии ВР Flow в отношении симптомов тревоги и астении у пациентов, проходящих стационарное лечение. Гипотеза исследования: прохождение курса сессий специально разработанного релаксационного ВР-сценария в дополнение к основной терапии будет способствовать снижению выраженности тревожной и аффективной симптоматики.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследовании был использован открытый дизайн в группой сравнения и простой рандомизацией.

Выборка

Набор участников в исследование проводился в марте — июне 2021 г. среди пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 68 лет, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы».

Основными критериями включения в исследование были:

- наличие жалоб на тревогу, сниженное настроение, астению, напряжение, повышенную утомляемость и другие проявления дезадаптации;
- понимание инструкций и процедур исследования, готовность и способность проходить сессии в ВР, заполнять опросники и шкалы.

Критериями исключения были:

- выраженные когнитивные, моторные и/или речевые нарушения, препятствующие пониманию инструкции и прохождению процедур исследования;
- наличие установленного диагноза эпилепсии или история судорожных припадков в анамнезе;
- наличие установленного диагноза психического заболевания (шизофрении, шизоаффективного расстройства, биполярного расстройства, большого депрессивного эпизода и др.);
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические состояния.

Включение в исследование и рандомизация

В информационном листке исследования пациенту сообщалось, что то, в какую группу — экспериментальную или контрольную — он будет распределен, заранее не известно и будет определяться случайным образом. Для всех пациентов группы сравнения была предусмотрена возможность при желании пройти курс ВР после завершения участия в программе.

Определение участника в ту или иную группу происходило следующим образом. После включения нового пациента и подписания им информированного согласия врач-исследователь связывался по телефону с авторами протокола, не имевшими отношения к набору пациентов в исследование и не вступавшими с ними в непосредственный контакт. Для распределения пациентов по группам использовалась рандомизационная таблица, согласно которой каждому порядковому номеру участника был случайным образом присвоен код одной из двух групп: 40 кодов для группы ВР и 20 — для группы сравнения. После получения кода группы для нового участника врачом-исследователем центра эта информация становилась для всех открытой.

Включение пациентов в исследование продолжалось до достижения равного соотношения пациентов мужского и женского пола в каждой из групп; данные пациентов, включенных в конце набора и не соответствующих целевому распределению полов 1 : 1, были удалены из финального анализа. При досрочном завершении участия пациента в исследовании в анализе учитывались данные, собранные к моменту исключения. Доминирующей причиной



Рисунок 1. План-схема включения пациентов в исследование.

преждевременного выбывания из программы было завершение госпитализации. Процесс набора участников исследования отражен на рис. 1.

Инструменты

Для оценки состояния пациентов были использованы следующие методики:

1. Шкала ситуативной тревожности Спилбергера [27]. Представляет собой опросник для оценки выраженности актуальной тревоги (в отличие от тревожности как свойства личности), состоящий из 20 утверждений, которые необходимо оценить по 4-балльной шкале. В адаптации методики Ю.Л. Ханиным приведены следующие ориентировочные нормативы: 20–34 балла — низкий, 35–44 — средний, выше 46 — высокий уровень тревожности.
2. Шкала оценки симптома усталости (Daily Fatigue Impact Scale – D-FIS) [28], состоящая из 8 утверждений, была разработана для оценки текущего состояния и ежедневных изменений симптома усталости, сопутствующего соматическим заболеваниям. Пациенту нужно оценить каждое утверждение по 5-балльной шкале (0–4); более высокой выраженности симптома соответствует большая итоговая сумма баллов.
3. Опросник «Самочувствие, Активность, Настроение» (САН) [29] исследует три обозначенных в названии аспекта актуального психоэмоционального состояния. Испытуемому предлагается соотнести свое текущее самочувствие с оценкой на шкале между парами слов, описывающими полюса одного состояния (например, жизнерадостный — мрачный, напряженный —

расслабленный). Результатом являются отдельные оценки по подшкалам самочувствие (САН-С), активность (САН-А) и настроение (САН-Н); среднему (нормальному) уровню каждой соответствует диапазон в 30–50 баллов.

4. Шкала депрессии, тревоги, стресса-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale — DASS-21) [30] — это опросник, состоящий из 21 утверждения, которые нужно проранжировать по 4-балльной шкале (0–3) для оценки состояний депрессии, тревоги и стресса, переживаемых испытуемым на протяжении последней недели. Шкала не является диагностической; понятия стресса, тревоги и депрессии были использованы разработчиками в качестве континуума для описания субъективного опыта. Итоговой оценкой в данном исследовании является суммарный балл: чем он выше, тем более выражены в состоянии негативные аффективные проявления.

Все перечисленные шкалы являются самоопросниками и заполняются пациентами самостоятельно.

Шкалы общего клинического впечатления в аспектах тяжести состояния и выраженности изменений (Clinical Global Impression Scale-Severity — CGI-S, Clinical Global Impression Scale-Improvement — CGI-I) [31] заполняет врач-исследователь. Это 7-балльные шкалы, в которых врачу предлагается оценить тяжесть состояния пациента в целом (на первом визите) и выраженность динамики в его состоянии (на последующих) по сравнению с другими пациентами со схожим диагнозом на основании своего клинического опыта.

Процедура исследования

Пациенты экспериментальной группы проходили релаксационную ВР-сессию в ежедневном режиме на протяжении пяти дней. До и после каждой сессии проводилось измерение физикальных показателей — пульса и АД. Заполнение пациентом шкал и опросников и оценка состояния пациента исследователем проводились дважды в первый день исследования (до и после ВР-сессии), после прохождения завершающей (пятой, если пациент не выбывал ранее) сессии и через пять дней после окончания курса. Общая продолжительность программы, таким образом, составляла 10 дней (+2–5 дней).

Пациенты контрольной группы проходили те же процедуры, исключая сессии в ВР. В первый день промежуток между первым и повторным измерением составлял около 6 часов.

Сценарий виртуальной реальности и порядок процедур

Всем пациентам врачом-исследователем были даны разъяснения по поводу предстоящих сессий в ВР и их графика. Для прохождения сценария пациент располагался внутри специально оборудованного кресла-кокона, чаша которого может вращаться вокруг своей оси. Непосредственно перед каждой релаксационной сессией администратор капсулы ВР помогал участникам комфортно разместиться в кресле, закрепить оборудование (шлем, пульсометр), обеспечивал сопровождение во время сессии.

ВР-программа представляет собой практику направляемой (ведомой) релаксации, сочетающей методы телесной терапии, гипнотерапии, работы с негативными эмоциональными состояниями и образами. В рамках исследования были использованы две виртуальные локации — тропический пляж и горный пейзаж (рис. 2), которые единообразно чередовались у всех участников исследования. Основными характеристиками, которые были учтены при создании виртуальных локаций, были следующие: пространство для практики должно было создавать ощущение безопасности и комфорта, быть естественным (природным) и в то же время окультуренным, отражать присутствие в нем человека, быть наполненным и при этом лишенным интенсивных и стимулирующих элементов, отвлекающих внимание и мешающих сосредоточению на внутренних процессах. В начале и в конце каждой сессии пользователь оценивал свое текущее состояние при помощи ряда визуально-аналоговых шкал, на которых он размещал бегунок, пользуясь контроллером (джойстиком). Пациент также отмечал наиболее выраженные эмоции, которые мог обнаружить у себя в настоящий момент. В зависимости от оценок и ответов пациента динамически изменялись некоторые этапы практики. Элементы интерактивности сценария также включали возможность регулировать некоторые динамические аспекты прохождения сценария: опцию задержать на каком-то из этапов (например, для лучшего



Рисунок 2. Скриншоты локаций Flow.

осознавания происходящих процессов), переходы от одного этапа к следующему.

Прохождение одной сессии занимало в среднем от 20 до 30 минут в зависимости от характеристик состояния, указанных пациентом в начале сценария, и предпочитаемой скорости навигации внутри него.

Описание и технические характеристики оборудования

Были использованы следующие устройства: кресло-капсула для работы в ВР; предназначенный для компьютера шлем ВР Oculus Rift S, оборудованный встроенной системой отслеживания; компьютер NZXT H1 650W с процессором Intel Core i5-10600kf; трекер сердечного ритма Polar OH1; планшет Samsung Galaxy Tab A7 32GB LTE (SM-T505N); модем Huawei e3372.

Анализ и статистика

Полученные первичные данные анализировались при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0, версия для Windows (StatSoft Inc.).

При описании результатов использованы величины средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения выраженности психологических изменений в экспериментальной и контрольной группах были изучены дельты — величины изменений психометрических показателей по отношению к данным исходного измерения. Значимость различий между группами на разных этапах исследования оценивалась при помощи критерия Манна–Уитни (p). Для оценки значимости изменений в каждой из групп в ходе исследования был применен критерий суммы рангов Уилкоксона (p). Различия признавались значимыми на уровне $p < 0,05$. Наличие статистической связи между показателями проверялось при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Этика

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ». До начала участия в исследовании все пациенты ознакомились с информационным листком программы и подписали форму информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе ВР (20 мужчин и 20 женщин) средний возраст пациентов составил $44,8 \pm 15,9$ года. Средний возраст участников контрольной группы (10 мужчин и 10 женщин) был $39,0 \pm 14,7$ года. Различия в возрасте между пациентами двух групп были статистически не значимы ($p = 0,19$).

Исследуемую когорту составили пациенты со следующими диагнозами (согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра): заикание (F98.5) — 23 человека (38,3%); другие психические расстройства вследствие повреждения или дисфункции головного мозга либо вследствие физической болезни (F06.x) — 16 человек (26,7%); личностные и поведенческие расстройства вследствие болезни, повреждения и дисфункции головного мозга (F07.x) — 15 человек (25%); последствия коронавирусной инфекции COVID-19 (U07.1) и другой вирусной пневмонии (J12.8) — 3 человека (5%); соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания (F45.38) — 2 человека (3,3%); расстройство приспособительных реакций (F43.2) — 1 человек (1,7%).

Все пациенты получали стандартную фармакотерапию в соответствии с установленным диагнозом.

Далее представлены основные результаты исследования: психометрическая характеристика пациентов экспериментальной и контрольной групп при первом обследовании; изменения оцениваемых показателей в результате однократного прохождения

BP-сессии, после курса из пяти сессий и отсроченно, а также сравнение этих данных с результатами контрольной группы; оценка статистической достоверности динамики показателей для каждой из групп. В заключении раздела приведены данные об изменениях физиологических показателей в результате прохождения BP-релаксации.

Исходные данные

При первом обследовании пациенты обеих групп продемонстрировали средний уровень ситуативной тревожности (шкала Спилбергера), высокий и очень высокий уровень беспокойства по шкале DASS-21 и средние показатели по шкале САН. Пациенты из группы BP имели более высокий уровень жалоб на ситуативную тревожность, проявления депрессии, стресса (DASS-21), усталости (D-FIS), а также ниже характеризовали свой уровень самочувствия, активности и настроения (шкала САН). Однако достоверные различия были отмечены только по двум

показателям опросника САН (более низкие оценки самочувствия (САН-С) и настроения (САН-Н) в группе BP) (табл. 1).

Средние значения физиологических показателей при первом измерении в экспериментальной группе составили: систолического АД — 124,87±11,62 мм рт.ст., диастолического — 79,37±10,32 мм рт.ст., пульса — 70,87±12,34 единиц.

Динамика показателей шкал в группах в ходе исследования (межгрупповое сравнение)

Однократное прохождение BP-сессии приводило к значимому улучшению самочувствия и настроения пациентов согласно опроснику САН, а также снижало показатель депрессии, тревоги и стресса согласно шкале DASS-21. После завершающей сессии курса BP и через пять дней после нее пациенты демонстрировали статистически достоверные положительные изменения по всем изученным психометрическим показателям (табл. 2).

Таблица 1. Результаты психометрической оценки пациентов при первом измерении (исходный уровень), M±SD

Шкала	Экспериментальная группа (BP)	Контрольная группа	Значимость различий, p
Шкала Спилбергера	42,93±11,43	39,45±9,87	0,28
DASS-21	22,05±16,12	16,76±11,91	0,27
D-FIS	12,05±9,31	7,01±4,29	0,22
САН-С	44,30±14,54	53,7±10,91	0,01**
САН-А	42,50±11,89	47,9±10,94	0,08
САН-Н	48,28±13,88	56,05±11,07	0,02**

Примечание: Звездочкой (*) отмечена статистическая достоверность значимость различий при p <0,05.

Таблица 2. Значения показателей шкал на визитах и значимость изменений (p) по сравнению с первым измерением в группе BP, M±SD

Шкала	Первое измерение (до 1-й сессии BP)	После первого прохождения BP	p	После курса из пяти сессий в BP	p	Через 5 дней после завершения курса BP	p
Шкала Спилбергера ↓	42,93±11,43	40,83±9,6	0,94	39,05±9,45	0,006**	38,54±8,99	0,026**
DASS-21 ↓	22,05±16,12	19,46±15,69	0,04**	16,9±11,9	0,01**	14,18±11,72	0,009**
D-FIS ↓	12,05±9,31	10,65±8,62	0,33	8,0±5,27	0,003*	6,94±4,76	0,006**
САН-С ↑	44,30±14,54	47,51±14,37	0,01**	50,53±11,4	0,007**	51,67±12,52	0,003**
САН-А ↑	42,50±11,89	44,41±12,87	0,89	47,05±10,1	0,03**	49,67±9,12	0,0008**
САН-Н ↑	48,28±13,88	50,33±13,58	0,04**	53,03±10,05	0,015**	54,09±10,2	0,023**

Примечание: Звездочкой (*) отмечена статистическая достоверность значимость различий при p <0,05. Стрелки (↓) отображают направление положительной динамики показателя.

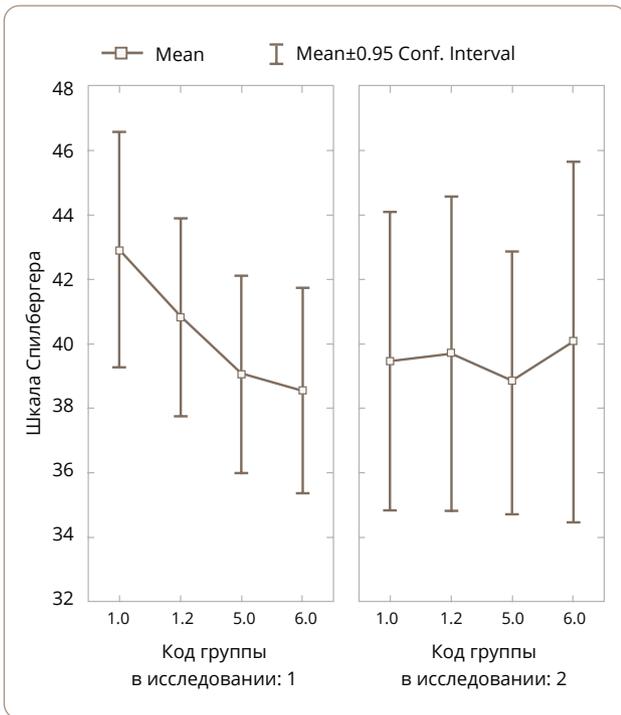


Рисунок 3. Динамика показателей шкалы Спилбергера в экспериментальной и контрольной группах.

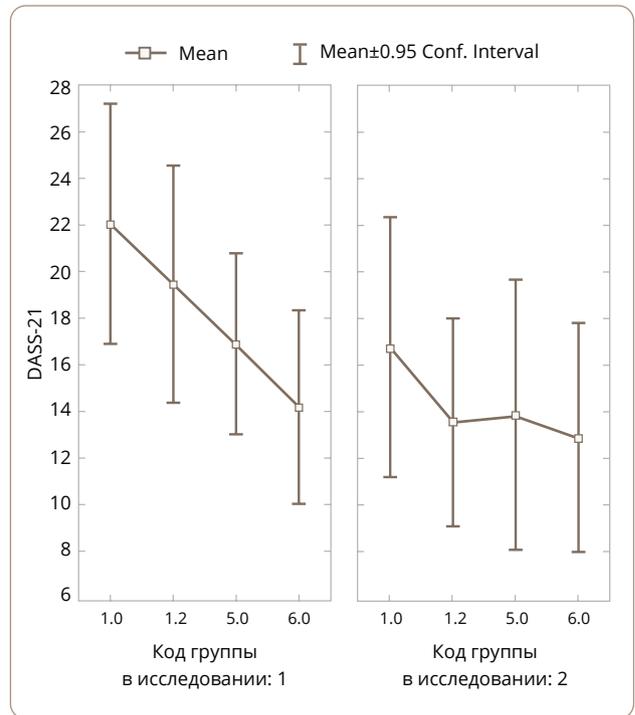


Рисунок 4. Динамика показателей шкалы DASS-21 в экспериментальной и контрольной группах.

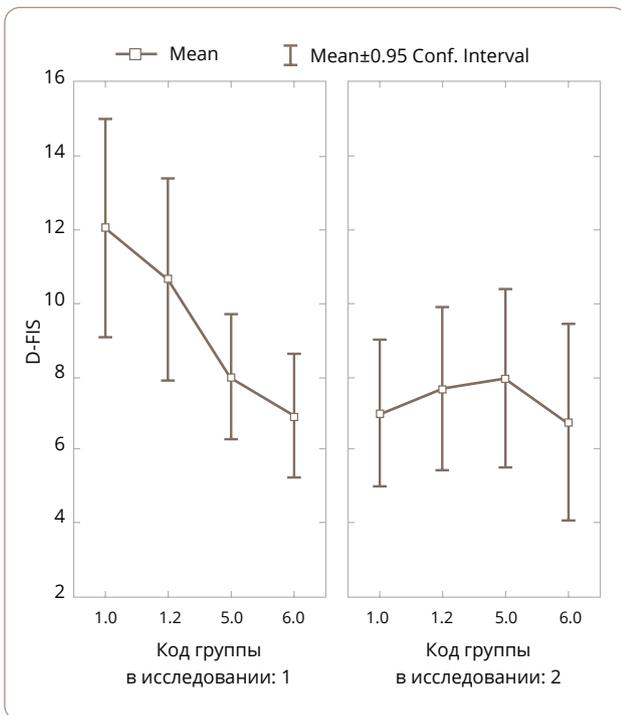


Рисунок 5. Динамика показателей шкалы D-FIS в экспериментальной и контрольной группах.

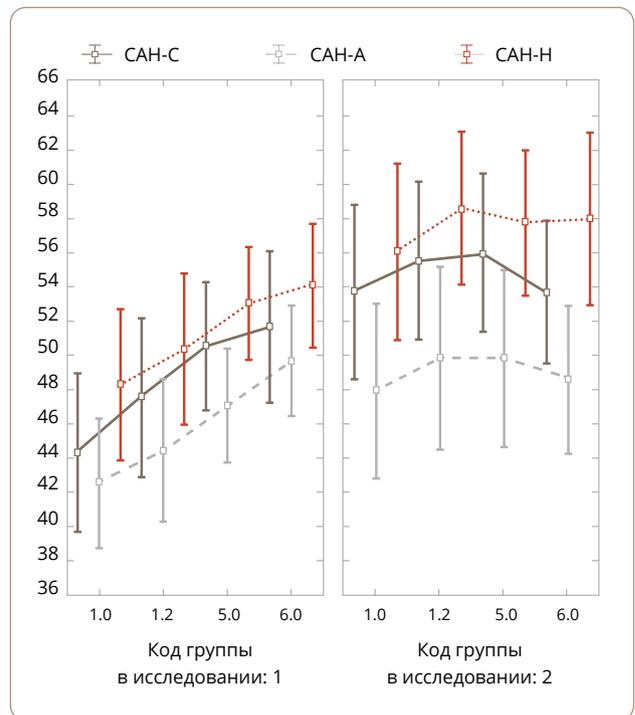


Рисунок 6. Динамика показателей шкалы CAH в экспериментальной и контрольной группах.

Примечания: код группы в исследовании 1 — экспериментальная группа (BP), код группы в исследовании 2 — контрольная группа; 1,0 — исходное обследование, 1,2 — оценка после первой сессии BP, 5,0 — оценка после курса пяти сессий BP, 6,0 — оценка спустя 5 дней после завершения курса сессий BP в экспериментальной группе и соответствующие точки в контрольной группе.

Таблица 3. Величины изменений психометрических показателей и значимость различий (p) между ними в экспериментальной и контрольной группах в ходе исследования, $M \pm SD$

Шкала	Первый день		Пятый день		Отсрочено	
	Группа ВР	Контрольная группа	Группа ВР	Контрольная группа	Группа ВР	Контрольная группа
Шкала Спилберга	-2,1±7,36	0,1±4,56	-3,82±7,55	-0,65±6,73	-3,67±8,02	-0,38±6,31
	$p=0,262$		$p=0,194$		$p=0,14$	
DASS-21	-2,0±5,36	-0,06±4,38	-5,03±10,42	-2,84±5,67	-5,58±11,26	-1,56±6,93
	$p=0,256$		$p=0,883$		$p=0,466$	
D-FIS	-1,4±4,6	1,0±3,78	-3,9±6,89	0,95±3,89	-3,73±6,68	0,006±4,44
	$p=0,167$		$p=0,023^*$		$p=0,123$	
САН-С	3,26±7,52	0,05±6,37	5,95±13,05	2,3±5,39	6,85±13,89	-1,63±6,21
	$p=0,191$		$p=0,173$		$p=0,0034^*$	
САН-А	1,92±7,26	-0,11±5,73	4,24±13,06	1,9±7,99	6,67±9,9	-0,69±5,9
	$p=0,185$		$p=0,279$		$p=0,014^*$	
САН-Н	1,59±4,6	0,39±4,09	4,71±11,04	1,7±8,44	4,88±11,28	0,5±6,06
	$p=0,389$		$p=0,19$		$p=0,207$	

Примечание: Звездочкой (*) отмечена статистическая достоверность значимости различий при $p < 0,05$.

В контрольной группе пациенты не обнаружили значимой динамики по изученным показателям по сравнению с исходной оценкой, за исключением балла по шкале DASS-21 к пятому дню исследования. Таблица средних значений показателей шкал группы сравнения и значимость изменений на каждом визите приведена в табл. S1 Приложения.

Динамика изученных показателей в экспериментальной и контрольной группе в ходе исследования графически представлена на рис. 3–6.

Сравнение выраженности изменений психометрических показателей (внутригрупповая динамика)

Величины изменений психометрических показателей по отношению к данным исходного измерения (дельты) в ходе исследования в экспериментальной и контрольной группах представлены в табл. 3.

В первый день значимых различий между группами в величине динамики психометрических показателей не было, однако к пятому дню были достигнуты достоверные отличия по показателю шкалы D-FIS (выраженность симптома усталости): более выраженная редукция симптома наблюдалась в группе пациентов, проходивших курс релаксационных сессий в ВР (рис. 7).

На визите последующего наблюдения (через пять дней после завершения курса из пяти сессий в ВР)

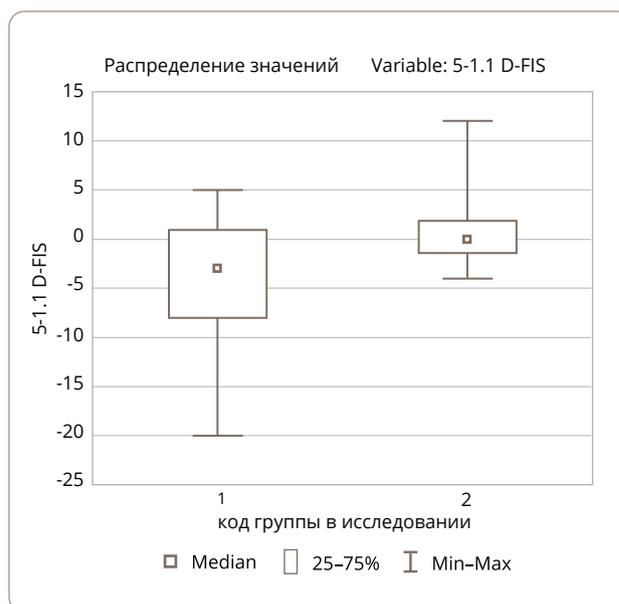


Рисунок 7. Величина изменений показателя D-FIS между первым измерением и на пятый день в экспериментальной (1) и контрольной (2) группах.

Примечание: Показатель D-FIS — обратная шкала: более высокие значения соответствуют большей выраженности симптома, поэтому величина дельты (разница визит 5 минус визит 1.1) — чем меньше, тем лучше.

в экспериментальной группе была показана достоверно более выраженная положительная динамика по показателям опросника САН по параметрам самочувствия и активности (рис. 8).

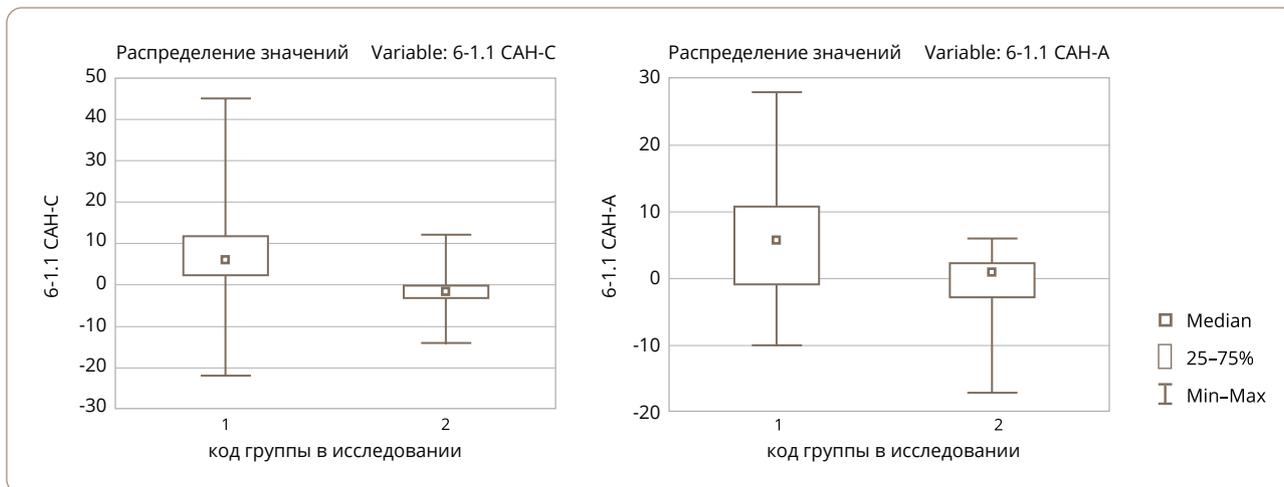


Рисунок 8. Величина изменений параметров шкалы САН между первым измерением и заключительным измерением в экспериментальной (1) и контрольной (2) группах.

Таблица 4. Показатели артериального давления и пульса до и после первой ВР-сессии ($n=40$) и значимость изменений (p), $M \pm SD$

Этап	Артериальное давление, мм рт.ст.		Пульс, единиц
	систолическое	диастолическое	
До сессии	124,87±11,62	79,37±10,32	70,87±12,34
После сессии	120,03±13,05	76,68±9,23	68,21±9,66
p	0,0008*	0,016*	0,0002*

Примечание: Звездочкой (*) отмечена статистическая достоверность значимость различий при $p < 0,05$.

Изменение физикальных показателей в результате сессий виртуальной реальности

Одной из задач исследования было изучение динамики физикальных показателей — АД и пульса в результате прохождения ВР-релаксации. Средние значения величин систолического, диастолического АД и пульса до и после прохождения сессий в ВР представлены в табл. 4 (после первой сессии) и в табл. S2 Приложения (после второй и последующих сессий).

Можно видеть достоверное в большинстве случаев снижение всех показателей в результате прохождения ВР-программы. При этом было отмечено, что снижение показателей давления было более выраженным у лиц с изначально более высокими значениями АД. Так, в подгруппе из 11 таких пациентов на визите заключительной ВР-сессии (5 человек — нормальное высокое давление согласно классификации АГ Всемирной организации здравоохранения, 4 человека — АГ I степени, 2 человека — АГ II степени) снижение показателей АД было еще более выраженным (табл. 5).

Также было обнаружено, что для пациентов с показателем систолического давления от 130 и выше до первой сессии в ВР, чем более выраженным было снижение давления после сессии ВР (на первом визите), тем более явной была динамика по шкале тревоги Спилбергерта, т. е. пациенты с высоким давлением одновременно демонстрировали снижение и АД, и тревоги ($R=0,52$).

Таблица 5. Показатели артериального давления до и после пятой ВР-сессии и значимость изменений (p) в подгруппе пациентов с повышенным и высоким артериальным давлением ($n=11$)

Этап	Артериальное давление, мм рт.ст.	
	систолическое	диастолическое
До сессии	140,55±9,35	86,64±6,47
После сессии	124,63±11,96	80,27±12,23
p	0,003*	0,02*

Примечание: Звездочкой (*) отмечена статистическая достоверность значимость различий при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Проведенное исследование предоставляет эмпирическое подтверждение эффективности применения релаксационного сценария в ВР для пациентов с жалобами на тревогу и сниженное настроение в условиях стационара. При сравнении психометрических показателей пациентов, проходивших курс сессий в ВР, с данными пациентов из контрольной группы было показано отчетливое преимущество в положительной динамике в первой группе. Можно увидеть достоверный накапливающийся и сохраняющийся после завершения курса положительный результат в изменении показателей тревоги, усталости, сниженного настроения, различных аспектов самочувствия в группе ВР, тогда как пациенты контрольной группы не обнаруживали значимой динамики по этим показателям на протяжении всего периода исследования. Положительные психологические эффекты прохождения ВР-сессий также находили отражение в изменении физиологических показателей — АД и пульса. Интересно, что чем более выраженными были нарушения в начале исследования, тем более значительной была положительная динамика состояния пациентов в аспекте как их психического статуса, так и вегетативных нарушений.

Сильные стороны и ограничения исследования

Настоящее исследование было первым изучением эффективности релаксационного ВР-сценария Flow на клинической выборке. К положительным сторонам исследования также можно отнести значительное количество участников программы, достаточный для пилотной проверки выдвинутой гипотезы психометрический инструментарий, наличие группы сравнения. Дизайн исследования позволил изучить эффекты не только однократного прохождения ВР-программы, но и курсового ее применения, а также устойчивости достигнутых положительных изменений у пациентов. Ограничениями исследования выступают клиническая гетерогенность изучаемой когорты пациентов, отсутствие учета влияния диагноза и вклада получаемой участниками фармакотерапии в наблюдаемые изменения.

Сравнение полученных результатов с данными других исследований

Большой обзор исследований ВР [32], опубликованных в период с 2000 по 2020 г. и индексируемых в основных электронных базах данных (всего анализируется 28 работ), подтверждает эффективность использования различных программ, основанных на технологии ВР для лечения многих негативных психических состояний, в том числе посттравматического стрессового расстройства, специфических фобий и социальной тревожности.

Ряд систематических обзоров освещает применение методологии ВР в условиях стационара. Так, было показано, что ВР-инструменты являются эффективным средством в облегчении боли и снижении предоперационной тревожности у взрослых пациентов [33], а также в группе пациентов подросткового возраста [34].

Следует отметить, что значительная часть метааналитических исследований с применением ВР-технологий не проводит различия по содержанию программного обеспечения, учитывая в результатах как виртуальные игры и 3D-путешествия, так и разработанные специально для определенных терапевтических задач программы, хотя естественно ожидать, что эффективность последних будет выше. В этом смысле прямое соотнесение результатов различных исследований может быть до некоторой степени некорректным с методологической точки зрения.

К положительным сторонам ВР-технологии также обычно относят ее хорошую переносимость пациентами, высокий уровень вовлеченности участников, возможность снижения лекарственной нагрузки [35, 36]. Ограничивают широкое внедрение технологии на данном этапе достаточно высокая стоимость оборудования и, в большей степени, дефицит апробированных инструментов для решения конкретных терапевтических задач и высокие затраты на их разработку.

В целом можно говорить о том, что результаты настоящего исследования согласуются с результатами других работ, в которых также было показано, что использование инструментов на основе технологии ВР эффективно для различных проявлений тревоги и психологического дистресса.

Полученные положительные результаты пилотного исследования Flow позволяют с оптимизмом смотреть на перспективы VR-платформы как в клинической, так и в амбулаторной практике. Интересными представляются будущие исследования на других выборах (в том числе клинических), а также развитие новых сценариев внутри платформы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что использование релаксационного сценария VR Flow является эффективным и перспективным инструментом для снижения тревожных и аффективных жалоб у пациентов соматического стационара и может быть рекомендовано для включения в программу помощи в медицинских учреждениях.

История публикации:

Статья поступила: 28.10.2022

Статья принята: 14.02.2023

Опубликована онлайн: 16.03.2023

Благодарности: Авторы выражают благодарность сотрудникам ООО «Виартех Девелопмент»: руководителю проекта Flow А.И. Коновалову — за координацию процесса исследования; П.А. Дорофееву, А.В. Мельник, В.О. Коняхину — за администрирование процесса использования VR-капсулы в ходе исследования; Т.В. Кочневой, лаборанту-исследователю лаборатории психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ, — за участие в формировании электронной базы данных; врачам и сотрудникам ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ» — за помощь и обратную связь об использовании VR-капсулы в лечебном процессе.

Вклад авторов: Таисия Лепилкина — разработка дизайна и протокола исследования, формирование и статистический анализ базы данных, написание текста рукописи; Аллан Бениашвили, Роман Черемин — постановка задач и разработка дизайна исследования, обсуждение результатов и формирование выводов, редактирование текста рукописи; Наталья Малюкова — отбор и включение пациентов исследование, формирование исследуемых групп, психометрическое обследование пациентов, координация процесса исследования;

Маргарита Морозова — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных и редактирование текста рукописи; Михаил Богданов, Светлана Родкина, Маргарита Эип — отбор, включение и психометрическое обследование пациентов; Деним Бурминский, Сергей Потанин, Георгий Рупчев — анализ полученных данных и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Дополнительные материалы по данной статье доступны по doi: 10.17816/CP221

Цитировать:

Lepilkina TA, Beniashvili AG, Cheremin RA, Malyukova NG, Morozova MA, Bogdanov MA, Burminskiy DS, Potanin SS, Rodkina SV, Rupchev GE, Eip MN. Efficacy of a relaxation scenario in Virtual Reality for comorbid symptoms of anxiety and asthenia in a general hospital setting: a pilot comparative randomized open-label study. Consortium Psychiatricum. 2023; 4(1): CP221. doi: 10.17816/CP221

Информация об авторах

***Таисия Алексеевна Лепилкина**, к.психол.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2640-4658>,

e-Library SPIN-код: 7623-4288 Scopus Author ID: 35773329800

Эл. почта: lepilkina@hotmail.com

Аллан Герович Бениашвили, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>,

e-Library SPIN-код: 2223-0991, Scopus Author ID: 56337096600

Роман Авенирович Черемин, к.м.н., главный врач, ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6018-6327>,

e-Library SPIN-код: 6480-9096

Наталья Георгиевна Малюкова, к.психол.н., заведующая отделом медицинской психологии, ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-0804>,
e-Library SPIN-код: 7578-9524

Маргарита Алексеевна Морозова, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>,
e-Library SPIN-код: 6162-5816, Scopus Author ID 7006920838, Researcher ID: D-9098-2015

Михаил Александрович Богданов, медицинский психолог, ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5033-7221>

Денис Сергеевич Бурминский, к.м.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>,
e-Library SPIN-код: 4895-9352, Scopus Author ID: 6299707400, Researcher ID: S-1759-2016

Сергей Сергеевич Потанин, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>,
e-Library SPIN-код: 3817-9217, Scopus Author ID: 56010445300, Researcher ID: L-1455-2016

Светлана Владимировна Родкина, медицинский психолог, ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0478-1380>

Георгий Евгеньевич Рупчев, к.психол.н., научный сотрудник лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>,
e-Library SPIN-код: 8523-1306, Scopus Author ID: 30267946900, Researcher ID: B-4229-2015

Маргарита Николаевна Эип, медицинский психолог, ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-5019>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

5. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: a 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:70-80. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.06.011.
6. Walker J, van Niekerk M, Hobbs H, et al. The prevalence of anxiety in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2021;72:131-40. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2021.08.004.
7. Janeczek P. Coexistence of mental and somatic diseases and difficulties in diagnosis and working with mentally ill people. *J Educ Health Sport*. 2022;12(7):649-59. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.07.065.
8. Sikter A. Hypocapnia and mental stress can trigger vicious circles in critically ill patients due to energy imbalance: a hypothesis presented through cardiogenic pulmonary oedema. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2018;20(2):65-74.
9. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2101-7. doi: 10.1001/archinte.160.14.2101.
10. Sobel RM, Markov D. The impact of anxiety and mood disorders on physical disease: the worried not-so-well. *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(3):206-12. doi: 10.1007/s11920-005-0055-y.
11. Johnson HM. Anxiety and hypertension: is there a link? A literature review of the comorbidity relationship between anxiety and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(9):66. doi: 10.1007/s11906-019-0972-5.
12. Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(4):127-34. doi: 10.1055/s-2007-979558.
13. Jain S, Shapiro SL, Swanick S, et al. A randomized controlled trial of mindfulness meditation versus relaxation training: effects on distress, positive states of mind, rumination, and distraction. *Ann Behav Med*. 2007;33(1):11-21. doi: 10.1207/s15324796abm3301_2.
14. Barrett CJ. Mindfulness and rehabilitation: teaching yoga and meditation to young men in an alternative to incarceration program. *Int J Offender Ther Comp Criminol*. 2017;61(15):1719-38. doi: 10.1177/0306624X16633667.
15. Amarasekera AT, Chang D. Buddhist meditation for vascular function: a narrative review. *Integr Med Res*. 2019;8(4):252-6. doi: 10.1016/j.imr.2019.11.002.
16. Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):310-6. doi: 10.1038/ajh.2007.65.
17. Geiger C, Cramer H, Dobos G, Kohl-Heckl WK. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2022. doi: 10.1038/s41371-022-00764-z.
18. Prakhinkit S, Suppakitporn S, Tanaka H, Suksom D. Effects of Buddhism walking meditation on depression, functional fitness, and endothelium-dependent vasodilation in depressed elderly. *J Altern Complement Med*. 2014;20(5):411-6. doi: 10.1089/acm.2013.0205.
19. Pascoe MC, Thompson DR, Jenkins ZM, Ski CF. Mindfulness mediates the physiological markers of stress: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2017;95:156-78. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.004.
20. Ponte Márquez PH, Feliu-Soler A, Solé-Villa MJ, et al. Benefits of mindfulness meditation in reducing blood pressure and stress in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2019;33(3):237-47. doi: 10.1038/s41371-018-0130-6.
21. Shi L, Zhang D, Wang L, et al. Meditation and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens*. 2017;35(4):696-706. doi: 10.1097/HJH.0000000000001217.
22. Barnes VA, Pendergrast RA, Harshfield GA, Treiber FA. Impact of breathing awareness meditation on ambulatory blood pressure and sodium handling in prehypertensive African American adolescents. *Ethn Dis*. 2008;18(1):1-5.
23. Adams ZW, Sieverdes JC, Brunner-Jackson B, et al. Meditation smartphone application effects on prehypertensive adults' blood pressure: dose-response feasibility trial. *Health Psychol*. 2018;37(9):850-60. doi: 10.1037/hea0000584.
24. Liaw SY, Choo T, Wu LT, et al. "Wow, woo, win" — healthcare students' and facilitators' experiences of interprofessional simulation in three-dimensional virtual world: a qualitative evaluation study. *Nurse Educ Today*. 2021;105:105018. doi: 10.1016/j.nedt.2021.105018.

25. Zhang M, Ding H, Naumceska M, Zhang Y. Virtual reality technology as an educational and intervention tool for children with autism spectrum disorder: current perspectives and future directions. *Behav Sci (Basel)*. 2022;12(5):138. doi: 10.3390/bs12050138.
 26. Taneja A, Vishal SB, Mahesh V, Geethanjali B. Virtual reality based neuro-rehabilitation for mental stress reduction. In: 2017 fourth international conference on signal processing, communication and networking (ICSCN); 2017 March 16-18; Chennai, India. IEEE; 2017. p. 1-5. doi: 10.1109/ICSCN.2017.8085665.
 27. Georgiev DD, Georgieva I, Gong Z, et al. Virtual reality for neurorehabilitation and cognitive enhancement. *Brain Sci*. 2021;11(2):221. doi: 10.3390/brainsci11020221.
 28. Carl E, Stein AT, Levihn-Coon A, et al. Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anxiety Disord*. 2019;61:27-36. doi: 10.1016/j.janxdis.2018.08.003.
 29. Wechsler TF, Kümpers F, Mühlberger A. Inferiority or even superiority of virtual reality exposure therapy in phobias? — A systematic review and quantitative meta-analysis on randomized controlled trials specifically comparing the efficacy of virtual reality exposure to gold standard in vivo exposure in agoraphobia, specific phobia, and social phobia. *Front Psychol*. 2019;10:1758. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01758.
 30. Clus D, Larsen ME, Lemey C, Berrouguet S. The use of virtual reality in patients with eating disorders: systematic review. *J Med Internet Res*. 2018;20(4):e157. doi: 10.2196/jmir.7898.
 31. Khanin YuL. *Kratkoe rukovodstvo k shkale reaktivnoi i lichnostnoi trevozhnosti* Ch.D. Spilbergera. Leningrad: LNIIFK; 1976. 40 p. Russian.
 32. Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res*. 2002;11(3):263-72. doi: 10.1023/a:1015295106602.
 33. Burlachuk LF, Morozov SM. *Slovar'-spravochnik po psikhodiagnostike*. 2nd ed. Saint Petersburg: Piter; 2003. 528 p. Russian.
 34. Lovibond SH, Lovibond PF. *Manual for the depression anxiety stress scales*. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation of Australia; 1995. 42 p.
 35. Guy W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rockville: US department of health and human services, public health service, alcohol drug abuse and mental health administration, NIMH, psychopharmacology research branch; 1976. 028 Clinical global impressions (CGI); p. 218-22.
 36. Donnelly MR, Reinberg R, Ito KL, et al. Virtual reality for the treatment of anxiety disorders: a scoping review. *Am J Occup Ther*. 2021;75(6):7506205040. doi: 10.5014/ajot.2021.046169.
 37. Smith V, Warty RR, Sursas JA, et al. The effectiveness of virtual reality in managing acute pain and anxiety for medical inpatients: systematic review. *J Med Internet Res*. 2020;22(11):e17980. doi: 10.2196/17980.
 38. Ridout B, Kelson J, Campbell A, Steinbeck K. Effectiveness of virtual reality interventions for adolescent patients in hospital settings: systematic review. *J Med Internet Res*. 2021;23(6):e24967. doi: 10.2196/24967.
 39. Saposnik G, Cohen LG, Mamdani M, et al.; Stroke outcomes research Canada. efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1019-27. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30121-1.
 40. Sarkar U, Lee JE, Nguyen KH, et al. Barriers and facilitators to the implementation of virtual reality as a pain management modality in academic, community, and safety-net settings: qualitative analysis. *J Med Internet Res*. 2021;23(9):e26623. doi: 10.2196/26623.
-

Современные подходы к диагностике когнитивного снижения и болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы

Modern approaches to the diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's disease: a narrative literature review

doi: 10.17816/CP716

Обзор

Aleksandra Ochneva¹, Kristina Soloveva¹,
Valeria Savenkova¹, Anna Ikonnikova²,
Dmitriy Gryadunov², Alisa Andryuschenko¹

¹ Mental-health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev,
Moscow, Russia

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy
of Sciences, Moscow, Russia

Александра Очнева¹, Кристина Соловьева¹,
Валерия Савенкова¹, Анна Иконникова²,
Дмитрий Грядун², Алиса Андрищенко¹

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1
им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения
города Москвы», Москва, Россия

² Институт молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: The aging of the world's population leads to an increase in the prevalence of age-related diseases, including cognitive impairment. At the stage of dementia, therapeutic interventions become usually ineffective. Therefore, researchers and clinical practitioners today are looking for methods that allow for early diagnosis of cognitive impairment, including techniques that are based on the use of biological markers.

AIM: The aim of this literature review is to delve into scientific papers that are centered on modern laboratory tests for Alzheimer's disease, including tests for biological markers at the early stages of cognitive impairment.

METHODS: The authors have carried out a descriptive review of scientific papers published from 2015 to 2023. Studies that are included in the PubMed and Web of Science electronic databases were analyzed. A descriptive analysis was used to summarize the gleaned information.

RESULTS: Blood and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, as well as the advantages and disadvantages of their use, are reviewed. The most promising neurotrophic, neuroinflammatory, and genetic markers, including polygenic risk models, are also discussed.

CONCLUSION: The use of biomarkers in clinical practice will contribute to the early diagnosis of cognitive impairment associated with Alzheimer's disease. Genetic screening tests can improve the detection threshold of preclinical abnormalities in the absence of obvious symptoms of cognitive decline. The active use of biomarkers in clinical practice, in combination with genetic screening for the early diagnosis of cognitive impairment in Alzheimer's disease, can improve the timeliness and effectiveness of medical interventions.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Старение населения по всему миру ведет к увеличению распространенности ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе и когнитивных расстройств. На стадии деменции терапевтические вмешательства, как правило, малоэффективны. Поэтому в фокусе внимания современных исследователей и клиницистов — поиск способов ранней диагностики когнитивных расстройств, в том числе, с использованием биологических маркеров.

ЦЕЛЬ: Целью данного обзора литературы является анализ научных исследований, посвященных современному состоянию лабораторной диагностики болезни Альцгеймера, в том числе на ранних этапах развития когнитивных расстройств, с использованием биологических маркеров.

МЕТОДЫ: Авторы провели описательный обзор научных исследований, опубликованных в период с 2015 по 2023 год. Были проанализированы работы, представленные в электронных базах данных PubMed и Web of Science. Для обобщения полученной информации был использован описательный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Рассмотрены биологические маркеры крови и ликвора, преимущества и недостатки их применения. Также описаны наиболее перспективные нейротрофические, нейровоспалительные и генетические маркеры, в том числе модели полигенного риска.

ВЫВОДЫ: Использование биомаркеров в клинической практике будет способствовать ранней диагностике когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. Генетический скрининг способен повысить выявляемость патологических изменений на доклиническом этапе, когда явные симптомы когнитивных нарушений еще не проявились. В совокупности активное использование биомаркеров в клинической практике в комбинации с генетическим скринингом для ранней диагностики когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера способно повысить своевременность и эффективность медицинского вмешательства.

Keywords: *biomarkers; Alzheimer's disease; dementia; diagnosis; cognitive impairment; polygenic risk*

Ключевые слова: *биомаркеры; болезнь Альцгеймера; деменция; диагностика; когнитивные расстройства; полигенный риск*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенный тип деменции, при котором отмечается синдром прогрессирующего снижения когнитивных функций. В основе патогенеза — нарушения на молекулярном уровне, приводящие к дисфункции и гибели нейронов, утрате синаптических связей, глиозу и нейровоспалению. Патологические изменения при БА нарастают достаточно быстро и постепенно дезадаптируют пациента, что накладывает бремя не только на ближайшее окружение пациента, но и на систему здравоохранения в целом. Согласно данным Всемирного отчета от 2015 года, 46,8 миллионов человек по всему миру страдают от деменции. Ожидается, что к 2050 году это число достигнет 131,5 миллиона [1].

БА на ранних этапах может протекать без явных клинических симптомов, что затрудняет постановку диагноза и оказание своевременного медицинского вмешательства, которое наиболее эффективно на этапе додементных нарушений. При постановке диагноза клиницист изучает данные анамнеза, учитывает заболеваемость деменцией у родственников первой линии, данные физикального и неврологического обследований, результаты лабораторной и инструментальной диагностики [2]. Важно исключить эндокринные и метаболические нарушения, гиповитаминоз, возможные последствия инфекционных заболеваний и случаи злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами, лекарственными препаратами. Нейровизуализация в ряде случаев способна выявить морфологические изменения центральной

нервной системы (ЦНС), не наблюдаемые при клиническом осмотре [2], однако, в случае с БА ее применение также не всегда достаточно информативно из-за неспецифичности выявляемых структурных нарушений. Дополнить результаты обследования пациента позволяет нейропсихологическое обследование, для проведения которого рекомендованы Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), а также методика Мини-ког (Mini-Cog) [3].

На ранних этапах развития БА, когда клинические проявления заболевания могут быть недостаточно явными для постановки верного диагноза, целесообразно было бы опираться на данные лабораторной диагностики и генетического скрининга в дополнение к клиническому обследованию. Внедрение в рутинную клиническую практику специфичных биохимических маркеров (биомаркеров или маркеров) позволит помочь своевременно диагностировать начало БА и в соответствующие сроки обеспечить необходимое медицинское вмешательство. Существующая панель используемых биомаркеров в настоящее время весьма ограничена. В большинстве случаев лабораторная диагностика ограничивается исключением соматических и инфекционных причин когнитивных расстройств, в редких случаях оценивается уровень β -амилоида в крови или ликворе. Поэтому поиск, изучение и валидация биомаркеров БА, а также их активное внедрение в повседневную клиническую практику — актуальная задача, стоящая не только перед учеными, но и перед клиницистами во всем мире.

Целью данного обзора литературы является анализ научных исследований, посвященных современному состоянию лабораторной диагностики БА, в том числе на ранних этапах развития когнитивных расстройств, с использованием биологических маркеров.

МЕТОДЫ

Авторы провели описательный обзор литературы, опубликованной в период с 2015 по 2023 год. Данный временной период был выбран для анализа в связи с ростом исследовательского интереса к проблеме ранней диагностики деменции и обнаружению новых перспективных биомаркеров. Были проанализированы работы, представленные в электронных базах данных PubMed и Web of Science. Поиск запросы

включали такие ключевые слова, как «когнитивные расстройства», «деменция», «болезнь Альцгеймера», «нейровоспаление», «биомаркеры», «нейротрофические факторы», «генетические маркеры», «полигенный риск».

Исследования считались соответствующими требованиям, если они оценивали использование биомаркеров для диагностики когнитивных расстройств. В обзор включались исследования по данной тематике, вне зависимости от их дизайна. Для обобщения полученных данных был использован описательный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данный обзор включены результаты 60 исследований по данной тематике. В Приложении (табл. S1) даны характеристики включенных исследований, а именно: название, авторы, год, страна, тип исследования, методы, результаты.

Для диагностики БА применяются биомаркеры, измеряемые как в крови, так и в спинномозговой жидкости (СМЖ). Использование биомаркеров крови — более доступный и менее инвазивный вариант диагностики. Маркеры СМЖ могут быть более специфичными, однако сама процедура забора ликвора более травматична и не всегда осуществима в условиях общемедицинской сети. В нашем обзоре мы рассматриваем как хорошо изученные маркеры, так и те, диагностическая ценность которых пока еще не доказана. Помимо биомаркеров СМЖ и крови, нами рассмотрены нейровоспалительные, нейротрофические и генетические маркеры БА.

Биомаркеры СМЖ

Диагностические критерии БА включают три «классических» биомаркера СМЖ: общий тау-белок (T-tau), фосфорилированный тау-белок (P-tau) и пептид из 42 аминокислотных остатков (A β 42), отражающие процессы нейродегенерации, образования нейрофибриллярных клубочков и амилоидных/сенильных бляшек [4]. Существует также ряд биомаркеров ликвора, которые представляются перспективными для дальнейшего изучения. Нейрогранин СМЖ предлагается авторами в качестве потенциального маркера нейродегенерации, отражающего синаптическую дисфункцию при БА [5] и имеющего прогностическую ценность уже на ранних этапах заболевания [6].

Измерение мембранного белка SNAP25 в СМЖ, а также анализ соотношения SNAP-25/Аβ42 предложено в качестве маркера, позволяющего прогнозировать когнитивное снижение при БА [7]. Аполипопротеин В (apoB) может являться маркером раннего когнитивного снижения при БА, в частности предрасположенности к нарушению визуально-пространственной ориентации [8]. Недавнее исследование, проведенное в Канаде, показало, что белок GAP43, нейрогранин, мембранный белок SNAP25 и синаптотагмин 1 потенциально являются эффективными биомаркерами для прогнозирования БА за 5–7 лет до развития когнитивных нарушений [9]. Уровень визинино-подобного белка 1 (VILIP-1), по данным мета-анализа Mavroudis et al., был значительно выше у пациентов с БА по сравнению с группой контроля. Также по сравнению с пациентами со стабильным мягким когнитивным снижением (МКС), уровень VILIP-1 был более высоким у пациентов с МКС, прогрессирующим до БА [10].

Биомаркеры крови

К биомаркерам крови для диагностики БА авторы относят бета-амилоиды (Аβ) и их олигомеры, тау-белок, нейрофибриллярные клубки (NFTs), аполипопротеин Е (apoE), микроРНК, экзосомы, маркеры микробиоты кишечника [11]. Также для оценки нейродегенерации могут оцениваться маркер аксонального повреждения — плазменный нейрофиламент (NfL), маркер глиальной активации — глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) [12, 13], β-синуклеин [14, 15], визинин-подобный белок 1 (VILIP-1) [16, 17], мембранный белок SNAP25 [18].

Некоторые авторы предлагают в качестве потенциальных маркеров когнитивных нарушений оценивать уровни железа, ферритина и холестерина в крови [19]. Другие исследователи сообщают о потенциальной ценности маркера синаптической дисфункции нейрогранина, эпидермального фактора роста (EGF), участвующего в нейрогенезе у взрослых, а также панкреатического полипептида, повышенный уровень которого может быть ассоциирован с нейрональной гибелью [5].

Недавнее исследование, проведенное китайскими учеными в Гонконге, завершилось разработкой диагностической панели, включающей 19 белков плазмы, которая позволила отличить пациентов с БА от

группы контроля с точностью, достигающей 97% [20]. Исследовательская группа из Европы успешно использовала комбинацию биомаркеров (Аβ42/Аβ40, p-tau181, apoE4) в двух независимых когортах для выявления амилоид-позитивных пациентов и прогнозирования развития БА [21]. В Бразилии была разработана основанная на машинном обучении диагностическая панель, включающая 12 белков плазмы (apoB, кальцитонин, С-пептид, С-реактивный белок, IGFBP-2, интерлейкин-3, интерлейкин-8, PARC, трансферрин, THP, TLSP 1-309 и TN-C) и позволяющая прогнозировать переход от МКС к деменции, вызванной БА, в течение ближайших четырех лет [22].

Масс-спектрометрический анализ ряда кандидатных биомаркеров в сыворотке крови показал статистически достоверное снижение уровней афамин, аполипопротеина Е, биотинидазы и параоксоназы / арилэстеразы 1 у пациентов с БА [23]. Сочетание масс-спектрометрии с технологиями машинного обучения позволяет оценить риск развития БА в ближайшие три года у пациентов с МКС, используя диагностическую панель на основе 31 сывороточного биомаркера, характеризующуюся значениями точности ~80%, чувствительности 79,4% и специфичности 83,6% [23].

Нейровоспалительные маркеры

Повышение концентрации провоспалительных маркеров также может служить прогностическим фактором риска развития деменции у пациентов с БА [24]. Однако необходимо учитывать, что воспаление в головном мозге может быть также связано со многими патологическими состояниями, включая депрессию и рассеянный склероз [24].

Нейровоспаление ведет к образованию активных форм кислорода (АФК), хемокинов, цитокинов и различных вторичных мессенджеров [25]. Резидентные периферические иммунные клетки, глиальные клетки ЦНС, такие как микроглия, астроциты и эндотелиальные клетки, участвуют в производстве медиаторов воспаления. Нейровоспалительные реакции приводят к иммунным, физиологическим, биохимическим и психологическим эффектам.

В процессе развития БА образуется гиперфосфорилированный тау-белок, накопление фибриллярных клубочков которого в тканях ЦНС приводит к высвобождению экзосом, которые дополнительно

усиливают экспрессию хемокинов, таких как хемокиновый лиганд 3 CXCL3, и повышают уровень инфламмасом вида NLRP3. Затем запускается синтез интерлейкина-1 β (IL-1 β), ведущий к каскаду нейровоспаления [26].

Маркеры воспаления, связанные с повреждением нейронов, включают цитокины, трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и IL-1 β , вызывающие прямое синаптическое повреждение микроглии [27]. В результате нарушается передача синаптического импульса, ухудшается коммуникация нейронной сети, что в конечном итоге приводит к синаптической недостаточности и нейродегенеративным изменениям.

Исходя из данных авторов [28], изучавших последствия нейровоспаления, можно предположить прямую связь между нейровоспалительными изменениями и началом нейродегенерации, что приводит к когнитивной дисфункции различной степени тяжести. Поскольку патологические состояния психики, имеющие в своей структуре когнитивные нарушения, сопряжены с иммунным ответом организма, связанным с усиленной работой клеток микроглии и синтезом провоспалительных агентов, анализ иммунологических маркеров может способствовать прогнозированию развития когнитивных нарушений [28].

По данным Малашенковой И. К. и др., наблюдается следующая корреляция между изменениями в иммунном статусе и развитием когнитивных нарушений [29].

Все больные, у которых в ходе наблюдения значительно ухудшились когнитивные функции и наступила деменция альцгеймеровского типа, в начале исследования находились в состоянии системного воспаления, что проявлялось в изменении соответствующих показателей. В частности, отмечалось повышение уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, а именно IL-1 β , интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли-альфа (TNF α). Однако данные маркеры неспецифичны и изменение их концентрации может быть характерно для целого ряда патологических состояний [29] (табл. 1).

Нейротрофические маркеры

Семейство белков под названием нейротрофины состоит из фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), нейротрофинов NT-3, NT-4/5 и NT-6. Уровень нейротрофинов головного мозга изменяется при различных патологических состояниях, включая психические расстройства (например, депрессия и шизофрения), паразитарные инфекции ЦНС, а также нейродегенеративные заболевания, такие как БА [30]. В данной связи логично предположить, что изменения концентрации нейротрофинов могут иметь диагностическую ценность. Do Carmo и др. исследовали дисрегуляцию метаболического пути NGF в связи с нарушениями холинергической медиации при БА и пришли к выводу, что изменения могут выявляться уже на доклинической стадии БА, что делает NGF потенциально ценным прогностическим маркером [31]. К подобным выводам также

Таблица 1. Изменения иммунного статуса при развитии когнитивных нарушений [29]

Показатель Диагноз		Мягкое когнитивное снижение	Степень БА		
			легкая	умеренная	тяжелая
Концентрация С-реактивного белка		↑	↑	↑	↑
Концентрации цитокинов IL-1 β и TNF α		↑	↑	N	N
Гуморальный иммунитет	IgG	N	N	↓ у 50% больных	↓↓
	IgA	N	N	N	↑
Клеточный иммунитет	Уровень NK-клеток	N	↑↑	↑↑	↑↑

Примечание: ↑ — увеличение, ↓ — снижение, ↑↑ — значительное увеличение, ↓↓ — значительное снижение, N — нет значимых изменений.

пришли ученые, исследовавшие изменения метаболизма NGF у пациентов с синдромом Дауна, страдающих БА. При этом исследователи полагают, что дисрегуляция метаболизма NGF может выявляться уже на стадии МКС [32].

BDNF представляет собой нейротрофин, который при низком уровне в тканях ЦНС часто ассоциируется с нейродегенеративными расстройствами [30]. BDNF обычно связан с выживанием нейронов, образованием синапсов, нейропластичностью и изменением механизмов торможения и возбуждения. Наличие нейротоксического стимула и сопутствующих неврологических расстройств вызывает снижение уровня BDNF, что проявляется когнитивной дисфункцией различной степени выраженности [30].

В недавнем исследовании, проведенном в Италии, уровень BDNF в сыворотке крови пациентов с МКС и БА оценивался в ассоциации с полиморфизмами генов BDNF (Val66Met, rs6265; C270T, rs56164415). Уровень сывороточного BDNF был значительно ниже при БА ($p=0,029$), особенно у пациентов женского пола ($p=0,005$). При этом было показано, что уровень сывороточного BDNF, по-видимому, связан с полиморфизмом генов интерлейкина-1 α (IL-1 α) и BDNF [33]. В то же время, исследователи показали, что высокий уровень BDNF был ассоциирован с более низким риском развития нейродегенеративной патологии [34]. Однако не все исследователи однозначно оценивают диагностическое значение BDNF. Так, в исследовании Qian и др. уровень BDNF в плазме крови пациентов снижался на стадии МКС и повышался на стадии деменции, а также зависел от ряда факторов, включая возраст, образование и профессию. В данной связи исследователи пришли к заключению, что плазменный уровень BDNF не может являться надежным маркером для раннего скрининга и диагностики БА [35].

Другие нейротрофины также могут иметь прогностическую ценность в диагностике БА. На животной модели БА китайскими учеными было показано, что нейротрофин NT-3 способствует улучшению когнитивного функционирования, положительно влияя на дифференцировку нейронов [36]. Значение NT-4/5 в ранней диагностике БА на текущий момент изучено недостаточно и требует дальнейшего исследования. В исследовании, проведенном мексиканскими учеными, был выявлен ингибирующий эффект NT-4/5 на действие BDNF [37].

Генетические маркеры

Существование семейных форм болезни Альцгеймера (БА) свидетельствует о том, что важную роль в патогенезе этого заболевания играют генетические факторы. При этом наиболее агрессивная форма БА (с ранней манифестацией) наследуется наиболее часто [38].

Наиболее изученным, но не исчерпывающим генетическим фактором риска развития БА является наличие у индивидуума аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E APOE. Данный аллель встречается у 20–25% пациентов с БА и увеличивает риск развития заболевания в три раза у гетерозиготных носителей и в 15 раз у гомозиготных [39]. Лица с аллелем $\epsilon 2$ гена APOE обладают низким риском развития БА, носители аллеля $\epsilon 3$ имеют также существенно меньший риск развития деменции, в сравнении с аллелем $\epsilon 4$ [40]. Изоформно-специфические эффекты аполипопротеина E в мозге влияют на изменения A β , белка тау, других маркеров нейровоспаления и метаболизма. Однако точные молекулярные механизмы регуляции A β , исследуемые в животных моделях, в настоящее время не установлены. До сих пор неясно, влияет ли аллель $\epsilon 4$ на патогенез БА путем усиления токсических функций или ослабления защитных функций (или сочетания обоих факторов). На сегодняшний день не разработано ни одного препарата для лечения / замедления развития БА с целью воздействия на пути формирования изоформы $\epsilon 4$ APOE. Комбинированная терапия, сочетающая повышенное пренилирование с одновременным снижением свободной от липидов изоформы $\epsilon 4$ APOE, была бы привлекательным подходом для предотвращения прогрессирования БА. Вместе с тем, в настоящий момент понятно, что БА обладает многофакторной природой, обусловленной изменением экспрессии множества различных локусов [40].

В ходе масштабных полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association studies, GWAS), выполненных с использованием образцов десятков тысяч больных БА и здоровых доноров, был накоплен большой объем данных по генетике БА [41, 42] и выявлено более 40 локусов, связанных с заболеванием [43]. Тем не менее, отдельные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) в выявленных локусах, как правило оказывают небольшой эффект на риск развития заболевания, и не могут использоваться в качестве

самостоятельных прогностических маркеров [43]. Эта проблема характерна для многих заболеваний, имеющих многофакторную природу. Для оценки влияния генетических факторов на развитие заболевания или формирование определенного признака был разработан подход оценки полигенного риска (ПГР). Модели ПГР оценивают суммарное (мультипликативное) влияние нескольких SNP, которые обычно выбираются на основе GWAS с помощью специальных алгоритмов [44]. Каждому SNP присваивается свой коэффициент (как правило, представляет собой взвешенное отношение шансов), и значение ПГР рассчитывается как сумма числа рисков аллелей, умноженных на соответствующие коэффициенты [44].

Первая модель ПГР для оценки риска развития БА была опубликована в 2005 году, еще до проведения масштабных GWAS. Эта модель включает девять SNP, включая аллель $\epsilon 4$ APOE [45]. На основе данных GWAS были предложены модели ПГР, от 19 до 31 SNP включено в наиболее изученные [46–49]. В качестве дополнительных факторов могут учитываться аллели гена APOE, пол, возраст и прочие социальные и физиологические характеристики.

Исследования моделей ПГР показали связь значений данного показателя с риском и возрастом развития БА и деменций [48–50], а также со скоростью прогрессирования МКС и риском его конверсии в БА [51–53]. Стоит отметить, что была показана ассоциация ПГР и с когнитивными функциями у здоровых людей в разном возрасте [53–56]. Кроме того, ПГР был связан со структурными и функциональными изменениями мозга, а также с некоторыми биохимическими показателями, характерными для нейродегенерации [48, 57, 58], в том числе такими как отложение амилоида и тау-белка [59–62].

Таким образом, полигенные модели представляют собой перспективный инструмент для выявления людей с высоким риском развития БА. С точки зрения практического применения, такие тесты должны быть полезны для выбора индивидуальных профилактических мер и разработки стратегий скрининга. Кроме того, ПГР может быть эффективен при дизайне клинических исследований методов лечения БА, которые могут предотвратить прогрессирование заболевания: предполагается, что обогащение исследуемых когорт людьми с высокими значениями ПГР, и, соответственно, с повышенным

риском развития БА, может повысить шансы на выявление эффективных профилактических методов лечения [44, 62].

Стоит отметить, что большинство исследований ПГР БА были выполнены на европейцах, и для применения полученных результатов в других популяциях потребуются дополнительные исследования [44]. Этот аспект необходимо учитывать при использовании данного подхода для многонационального населения России.

ОБСУЖДЕНИЕ

В диагностические критерии БА в настоящее время включены три «классических» биомаркера (T-tau, P-tau, A β 42), оцениваемые в ликворе. Они являются наиболее изученными и верифицированными. Есть ряд перспективных биомаркеров СМЖ (нейрогранин, мембранный белок SNAP25, белок GAP43 и др.), которые в настоящее время активно исследуются и обладают прогностическим потенциалом. Биомаркеры крови включают бета-амилоиды (A β), тау-белок, нейрофибрилярные клубки (NFTs), аполипопротеин E (ApoE) и др. По отдельности они не дают достоверной диагностической информации, однако перспективным представляется оценка комплексов биомаркеров крови при помощи диагностических панелей с применением масс-спектрометрии и технологий машинного обучения. Генерация фундаментальных знаний, не ориентированных на один биомаркер, например, такой как A β , позволяет использовать интегративный системный подход для дифференциации нормы и патологии, с опорой на биомаркерный профиль пациента [63].

Также исследователи подтверждают важность внедрения биохимических и генетических маркеров в лабораторную диагностику [2, 27]. Маркеры нейровоспаления (интерлейкины, TNF α , TGF- β и др.) в большинстве случаев выявляются при нейродегенеративных заболеваниях, однако проблемой является их малая специфичность. Поиск специфических индикаторов нейровоспаления и их использование у пациентов с МКС или деменциями может иметь решающее значение для понимания нейродегенеративных процессов на начальной стадии. Изученные на сегодняшний день маркеры нейровоспаления, по нашему мнению, обладают существенным прогностическим

потенциалом и уже могут быть применимы для диагностики.

Изменение концентрации нейротрофинов (BDNF, NGF и др.), как и нейровоспалительных маркеров, часто сопровождается нейродегенеративные заболевания, и также не является достаточно специфичным, чтобы позволить выносить уверенные диагностические суждения. Необходимы дополнительные исследования, которые могли бы помочь выявить нейротрофические биомаркеры специфичные именно для БА.

К настоящему времени для генетического скрининга применяется ряд генетических маркеров, и в первую очередь, полиморфизм гена APOE, обнаружение которых с большой вероятностью предсказывает развитие болезни Альцгеймера и может в перспективе применяться для назначения таргетной терапии. Уже сегодня с использованием животных моделей создаются терапевтические подходы, направленные на APOE, включающие (1) воздействие на структурные свойства аполипопротеина E и взаимодействие с A β , (2) модуляцию уровня APOE и пренилирования, (3) воздействие на рецепторы APOE и (4) генную терапию APOE. Кроме того, ряд исследователей отмечают, что генетические биомаркеры позволят приблизиться к уточнению патогенеза заболевания [53, 55]. Перспективными для диагностики и профилактической медицины представляются и модели ПГР. С точки зрения практического применения, такие модели должны быть полезны для выбора индивидуальных профилактических мер и разработки стратегий скрининга. Кроме того, ПГР может быть эффективен при дизайне клинических исследований методов лечения БА, которые могут предотвратить прогрессирование заболевания: предполагается, что обогащение исследуемых когорт людьми с высокими значениями ПГР, и, соответственно, с повышенным риском развития БА, может повысить шансы на выявление эффективных профилактических методов лечения [44, 62]. Стоит отметить, что большинство исследований ПГР БА были выполнены на европейцах, и для применения полученных результатов в других популяциях потребуются дополнительные исследования [44]. Этот аспект необходимо учитывать при использовании данного подхода для многонационального населения России.

Сильные стороны и ограничения исследования

Исследование охватывает различные виды биомаркеров, включает емкое изложение их характеристик и потенциала применения, а также включает обзор основных направлений исследований по данной тематике. Ограничением данного исследования является то, что ряд подходящих исследований по данной тематике мог быть пропущен, поскольку для целей данного обзора не применялась стратегия систематического поиска. В связи с этим выводы, сделанные в статье, могут быть предварительными.

Применение результатов

Повышение точности диагностики с использованием множества биомаркеров, определяемых различными омиксными технологиями — одна из наиболее актуальных задач, решение которой позволит улучшить диагностику когнитивных расстройств, повысить эффективность терапевтических и реабилитационных мероприятий, улучшить прогноз заболевания и повысить качество жизни пациентов. Другой актуальной задачей является разработка современных диагностических подходов, основанных на оценке комплекса нейровоспалительных и нейротрофических маркеров. Особенность этих маркеров в том, что они могут иметь прогностическое значение на доклинической стадии развития когнитивных нарушений, когда своевременное медицинское вмешательство может предупредить или существенно замедлить развитие когнитивного снижения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное использование биомаркеров в клинической практике в комбинации с генетическим скринингом для ранней диагностики когнитивных расстройств при БА способно повысить своевременность и эффективность медицинского вмешательства. Однако, разработка комплексной и эффективной стратегии ведения пациентов с когнитивными нарушениями при БА требует дополнительных исследований, направленных на повышение точности диагностики с использованием биологических маркеров, в частности, маркеров нейровоспаления. Важной задачей, требующей решения в будущем, является не только поиск новых биологических маркеров, но и их активное внедрение в клиническую практику.

История публикации:

Статья поступила: 03.02.2023

Статья принята: 13.03.2023

Публикация: 27.03.2023

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и утвердили финальную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении, грант № 2708-1/22.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные данные

Дополнительные материалы к данной статье можно найти в онлайн-версии, doi: 10.17816/CP716

Цитировать: Ochneva AG, Soloveva KP, Savenkova VI, Ikonnikova AY, Gryadunov DA, Andryuschenko AV. Modern approaches to the diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Consortium Psychiatricum*. 2023;4(1):CP716. doi: 10.17816/CP716

Информация об авторах

***Александра Геннадьевна Очнева**, младший научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-5503>, e-Library SPIN-code: 3120-8975

Эл. почта: aleksochneva@yandex.ru

Кристина Павловна Соловьева, младший научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2481-3693>; e-Library SPIN-code: 8980-8877

Валерия Игоревна Савенкова, лаборант-исследователь ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8381-5445>

Анна Юрьевна Иконникова, ведущий инженер Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской

академии наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>, e-Library SPIN-code: 7157-4900

Дмитрий Александрович Грядунов, д.биол.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией технологической молекулярной диагностики Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-318X>, e-Library SPIN-code: 6341-2455

Алиса Владимировна Андрищенко, д.м.н., врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7702-6343>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8):457–76. doi: 10.1038/nrneurol.2017.96.
2. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: Review. *JAMA*. 2019; 322(16):1589–99. doi: 10.1001/jama.2019.4782.
3. Siqueira GSA, Hagemann P de MS, Coelho D de S, Santos FH Dos, Bertolucci PHF. Can MoCA and MMSE be interchangeable cognitive screening tools? A systematic review. *Gerontologist*. 2019;59(6):e743–63. doi: 10.1093/geront/gny126.
4. Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: current limitations and recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(5):402–9. doi: 10.1097/YCO.000000000000179.
5. Klyucherev TO, Olszewski P, Shalimova AA, Chubarev VN, Tarasov VV, Attwood MM, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):25. doi: 10.1186/s40035-022-00296-z.
6. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, Weiner MW, Shaw LM, Mattsson N, Blennow K. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(Pt 11):3373–85. doi: 10.1093/brain/aww267.
7. Zhang H, Therriault J, Kang MS, Ng KP, Pascoal TA, Rosa-Neto P, Gauthier S. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):80. doi: 10.1186/s13195-018-0407-6.
8. Picard C, Nilsson N, Labonté A, Auld D, Rosa-Neto P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Ashton NJ, Zetterberg H, Blennow K, Breitner JCB, Villeneuve S, Poirier J; PREVENT-AD research group. Apolipoprotein B is a novel marker for early tau pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022;18(5):875–887. doi: 10.1002/alz.12442.
9. Jia L, Zhu M, Kong C, Pang Y, Zhang H, Qiu Q, Wei C, Tang Y, Wang Q, Li Y, Li T, Li F, Wang Q, Li Y, Wei Y, Jia J. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage. *Alzheimers Dement*. 2021;17(1):49–60. doi: 10.1002/alz.12166.

10. Mavroudis IA, Petridis F, Chatzikonstantinou S, Karantali E, Kazis D. A meta-analysis on the levels of VILIP-1 in the CSF of Alzheimer's disease compared to normal controls and other neurodegenerative conditions. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):265-272. doi: 10.1007/s40520-019-01458-2.
11. Hu S, Yang C, Luo H. Current trends in blood biomarker detection and imaging for Alzheimer's disease. *Biosens Bioelectron*. 2022;210:114278. doi: 10.1016/j.bios.2022.114278.
12. Benussi A, Cantoni V, Rivolta J, Archetti S, Micheli A, Ashton N, et al. Classification accuracy of blood-based and neurophysiological markers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):155. doi: 10.1186/s13195-022-01094-5.
13. Gonzales MM, Wiedner C, Wang CP, Liu Q, Bis JC, Li Z, Himali JJ, Ghosh S, Thomas EA, Parent DM, Kautz TF, Pase MP, Aparicio HJ, Djoussé L, Mukamal KJ, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Mosley TH Jr, Gudnason V, Mbangadadi D, Lopez OL, Yaffe K, Sidney S, Bryan RN, Nasrallah IM, DeCarli CS, Beiser AS, Launer LJ, Fornage M, Tracy RP, Seshadri S, Satizabal CL. A population-based meta-analysis of circulating GFAP for cognition and dementia risk. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Oct;9(10):1574-1585. doi: 10.1002/acn3.51652.
14. Mohaupt P, Pons M-L, Vialaret J, Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. β -Synuclein as a candidate blood biomarker for synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14:179. doi: 10.1186/s13195-022-01125-1.
15. Oeckl P, Anderl-Straub S, Danek A, Diehl-Schmid J, Fassbender K, Fliessbach K, Halbgebauer S, Huppertz HJ, Jahn H, Kassubek J, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Prudlo J, Schneider A, Schroeter ML, Steinacker P, Volk AE, Wagner M, Winkelmann J, Wiltfang J, Ludolph AC, Otto M. FTLD Consortium. Relationship of serum beta-synuclein with blood biomarkers and brain atrophy. *Alzheimers Dement*. 2022. doi: 10.1002/alz.12790.
16. Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, Oeckl P, Anderl-Straub S, Lombardi J, von Arnim CAF, Nagl M, Giese A, Ludolph AC, Otto M. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):175. doi: 10.1186/s13195-022-01122-4.
17. Zang Y, Zhou X, Pan M, Lu Y, Liu H, Xiong J, Feng L. Certification of visinin-like protein-1 (VILIP-1) certified reference material by amino acid-based and sulfur-based liquid chromatography isotope dilution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2023 Jan;415(1):211-220. doi: 10.1007/s00216-022-04401-z.
18. Hawksworth J, Fernández E, Gevaert K. A new generation of AD biomarkers: 2019 to 2021. *Ageing Res Rev*. 2022;79:101654. doi: 10.1016/j.arr.2022.101654.
19. Baldini A, Greco A, Lomi M, Giannelli R, Canale P, Diana A, Dolciotti C, Del Carratore R, Bongioanni P. Blood analytes as biomarkers of mechanisms involved in Alzheimer's disease progression. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13289. doi: 10.3390/ijms232113289.
20. Jiang Y, Zhou X, Ip FC, Chan P, Chen Y, Lai NCH, Cheung K, Lo RMN, Tong EPS, Wong BWY, Chan ALT, Mok VCT, Kwok TCY, Mok KY, Hardy J, Zetterberg H, Fu AKY, Ip NY. Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging. *Alzheimers Dement*. 2022;18(1):88-102. doi: 10.1002/alz.12369.
21. Palmqvist S, Stomrud E, Cullen N, Janelidze S, Manuilova E, Jethwa A, Bittner T, Eichenlaub U, Suridjan I, Kollmorgen G, Riepe M, von Arnim CAF, Tumani H, Hager K, Heidenreich F, Mattsson-Carlgen N, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022;10.1002/alz.12751. doi: 10.1002/alz.12751.
22. Araújo DC, Veloso AA, Gomes KB, de Souza LC, Ziviani N, Caramelli P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A novel panel of plasma proteins predicts progression in prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(2):549-561. doi: 10.3233/JAD-220256.
23. Kononikhin AS, Zakharova NV, Semenov SD, Bugrova AE, Brzhozovskiy AG, Indeykina MI, Fedorova YB, Kolykhalov IV, Strelnikova PA, Ikonnikova AY, Gryadunov DA, Gavrilova SI, Nikolaev EN. Prognosis of Alzheimer's disease using quantitative mass spectrometry of human blood plasma proteins and machine learning. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7907. doi: 10.3390/ijms23147907.
24. Bright F, Werry EL, Dobson-Stone C, Pigué O, Ittner LM, Halliday GM, Hodges JR, Kiernan MC, Loy CT, Kassiou M, Kril JJ. Neuroinflammation in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):540-555. doi: 10.1038/s41582-019-0231-z.
25. Ahmad MA, Kareem O, Khushtar M, Akbar M, Haque MR, Iqbal A, Haider MF, Pottoto FH, Abdulla FS, Al-Haidar MB, Alhajri N. Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):616. doi: 10.3390/ijms23020616.
26. Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(5):781-795. doi: 10.1007/s00702-017-1732-9.
27. Morozova A, Zorkina Y, Abramova O, Pavlova O, Pavlov K, Soloveva K, Volkova M, Alekseeva P, Andryshchenko A, Kostyuk G, Gurina O, Chekhonin V. Neurobiological highlights of cognitive impairment in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1217. doi: 10.3390/ijms23031217.
28. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Mol Neurobiol*. 2022;59(3):1724-1743. doi: 10.1007/s12035-022-02725-6.
29. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Hailov NA, Ogurtsov DP, Chekulaeva EI, Ponomareva E V, et al. [Immunological variants of amnesic mild cognitive impairment]. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):60-8. doi: 10.17116/jnevro202012010160. Russian.
30. Ciafrè S, Ferraguti G, Tirassa P, Iannitelli A, Ralli M, Greco A, Chaldakov GN, Rosso P, Fico E, Messina MP, Carito V, Tarani L, Ceccanti M, Fiore M. Nerve growth factor in the psychiatric brain. *Riv Psichiatr*. 2020;55(1):4-15. doi: 10.1708/3301.32713.
31. Do Carmo S, Kannel B, Cuello AC. The nerve growth factor metabolic pathway dysregulation as cause of Alzheimer's cholinergic atrophy. *Cells*. 2021;11(1):16. doi: 10.3390/cells11010016.
32. Pentz R, Iulita MF, Ducatenzeiler A, Videla L, Benejam B, Carmona-Iragui M, Blesa R, Lleó A, Fortea J, Cuello AC. Nerve growth factor (NGF) pathway biomarkers in Down syndrome prior to and after the onset of clinical Alzheimer's disease: A paired CSF and plasma study. *Alzheimers Dement*. 2021;17(4):605-617. doi: 10.1002/alz.12229.
33. Piancatelli D, Aureli A, Sebastiani P, Colanardi A, Del Beato T, Del Cane L, Supacane P, Marini C, Di Loreto S. Gene- and gender-related decrease in serum BDNF levels in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14599. doi: 10.3390/ijms232314599.

34. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, Sharma A, Fayaz F, Kumar B, Alhashmi M, AlHajri N, Alam MS, Potttoo FH. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders. *biomedicines*. 2022;10(5):1143. doi: 10.3390/biomedicines10051143.
35. Qian F, Liu J, Yang H, Zhu H, Wang Z, Wu Y, Cheng Z. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor with Alzheimer's disease and its influencing factors in Chinese elderly population. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:987244. doi: 10.3389/fnagi.2022.987244.
36. Yan Z, Shi X, Wang H, Si C, Liu Q, Du Y. Neurotrophin-3 promotes the neuronal differentiation of BMSCs and improves cognitive function in a rat model of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:629356. doi: 10.3389/fncel.2021.629356.
37. Torres-Cruz FM, César Vivar-Cortés I, Moran I, Mendoza E, Gómez-Pineda V, García-Sierra F, Hernández-Echeagaray E. NT-4/5 antagonizes the BDNF modulation of corticostriatal transmission: Role of the TrkB.T1 receptor. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(5):621-631. doi: 10.1111/cns.13091.
38. Sims R, Hill M, Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2020 Mar;23(3):311-322. doi: 10.1038/s41593-020-0599-5.
39. Troutwine BR, Hamid L, Lysaker CR, Strobe TA, Wilkins HM. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(2):496-510. doi: 10.1016/j.apsb.2021.10.002.
40. Husain MA, Laurent B, Plourde M. APOE and Alzheimer's disease: from lipid transport to physiopathology and therapeutics. *Front Neurosci*. 2021;15:630502. doi: 10.3389/fnins.2021.630502.
41. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet*. 2019;51(3):414-430. doi: 10.1038/s41588-019-0358-2.
42. Ridge PG, Hoyt KB, Boehme K, Mukherjee S, Crane PK, Haines JL, Mayeux R, Farrer LA, Pericak-Vance MA, Schellenberg GD, Kauwe JSK. Alzheimer's disease genetics consortium (ADGC). Assessment of the genetic variance of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2016;41:200.e13-200.e20. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.024.
43. Andrews SJ, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):326-335. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30435-1.
44. Clark K, Leung YY, Lee WP, Voight B, Wang LS. Polygenic risk scores in Alzheimer's disease genetics: methodology, applications, inclusion, and diversity. *J Alzheimers Dis*. 2022;89(1):1-12. doi: 10.3233/JAD-220025.
45. Papassotiropoulos A, Wollmer MA, Tsolaki M, Brunner F, Molyva D, Lütjohann D, et al. A cluster of cholesterol-related genes confers susceptibility for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(7):940-7.
46. Chouraki V, Reitz C, Maury F, Bis JC, Bellenguez C, Yu L, et al. Evaluation of a genetic risk score to improve risk prediction for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;53(3):921-32. doi: 10.3233/JAD-150749.
47. Tosto G, Bird TD, Tsuang D, Bennett DA, Boeve BF, Cruchaga C, et al. Polygenic risk scores in familial Alzheimer disease. *Neurology*. 2017;88(12):1180-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000003734.
48. Desikan RS, Fan CC, Wang Y, Schork AJ, Cabral HJ, Cupples LA, Thompson WK, Besser L, Kukull WA, Holland D, Chen CH, Brewer JB, Karow DS, Kauppi K, Witoelar A, Karch CM, Bonham LW, Yokoyama JS, Rosen HJ, Miller BL, Dillon WP, Wilson DM, Hess CP, Pericak-Vance M, Haines JL, Farrer LA, Mayeux R, Hardy J, Goate AM, Hyman BT, Schellenberg GD, McEvoy LK, Andreassen OA, Dale AM. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002258. doi: 10.1371/journal.pmed.1002258.
49. Zhang Q, Sidorenko J, Couvy-Duchesne B, Marioni RE, Wright MJ, Goate AM, et al. Risk prediction of late-onset Alzheimer's disease implies an oligogenic architecture. *Nat Commun*. 2020;11(1):4799. doi: 10.1038/s41467-020-18534-1.
50. Leonenko G, Sims R, Shoai M, Frizzati A, Bossù P, Spalletta G, et al. Polygenic risk and hazard scores for Alzheimer's disease prediction. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(3):456-65. doi: 10.1002/acn3.716.
51. Altmann A, Scelsi MA, Shoai M, de Silva E, Aksman LM, Cash DM, et al. A comprehensive analysis of methods for assessing polygenic burden on Alzheimer's disease pathology and risk beyond APOE. *Brain Commun*. 2020;2(1):fzc047. doi: 10.1093/braincomms/fcz047.
52. Andrews SJ, McFall GP, Booth A, Dixon RA, Anstey KJ. Association of Alzheimer's disease genetic risk loci with cognitive performance and decline: a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2019;69(4):1109-36. doi: 10.3233/JAD-190342.
53. Zhou X, Li YYT, Fu AKY, Ip NY. Polygenic score models for Alzheimer's disease: from research to clinical applications. *Front Neurosci*. 2021;15:650220. doi: 10.3389/fnins.2021.650220.
54. Han SH, Roberts JS, Mutchler JE, Burr JA. Volunteering, polygenic risk for Alzheimer's disease, and cognitive functioning among older adults. *Soc Sci Med*. 2020;253:112970. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.112970.
55. Korologou-Linden R, Anderson EL, Jones HJ, Davey Smith G, Howe LD, Stergiakouli E. Polygenic risk scores for Alzheimer's disease, and academic achievement, cognitive and behavioural measures in children from the general population. *Int J Epidemiol*. 2019;48(6):1972-80. doi: 10.1093/ije/dyz080.
56. Kauppi K, Rönnlund M, Nordin Adolfsson A, Pudas S, Adolfsson R. Effects of polygenic risk for Alzheimer's disease on rate of cognitive decline in normal aging. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):250. doi: 10.1038/s41398-020-00934-y.
57. Harrison TM, Mahmood Z, Lau EP, Karacozoff AM, Burggren AC, Small GW, et al. An Alzheimer's disease genetic risk score predicts longitudinal thinning of hippocampal complex subregions in healthy older adults. *eNeuro*. 2016;3(3). doi: 10.1523/ENEURO.0098-16.2016.
58. Kauppi K, Fan CC, McEvoy LK, Holland D, Tan CH, Chen C-H, et al. Combining polygenic hazard score with volumetric MRI and cognitive measures improves prediction of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2018;12:260. doi: 10.3389/fnins.2018.00260.
59. Mormino EC, Sperling RA, Holmes AJ, Buckner RL, De Jager PL, Smoller JW, et al. Polygenic risk of Alzheimer disease is associated with early- and late-life processes. *Neurology*. 2016;87(5):481-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002922.
60. Voyle N, Patel H, Folarin A, Newhouse S, Johnston C, Visser PJ, et al. Genetic risk as a marker of amyloid- β and tau burden in cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(4):1417-27. doi: 10.3233/JAD-160707.
61. Ge T, Sabuncu MR, Smoller JW, Sperling RA, Mormino EC. Dissociable influences of APOE ϵ 4 and polygenic risk

- of AD dementia on amyloid and cognition. *Neurology*. 2018;90(18):e1605–12. doi: 10.1212/WNL.0000000000005415.
62. Tan CH, Fan CC, Mormino EC, Sugrue LP, Broce IJ, Hess CP, et al. Polygenic hazard score: an enrichment marker for Alzheimer's associated amyloid and tau deposition. *Acta Neuropathol*. 2018 Jan;135(1):85–93. doi: 10.1007/s00401-017-1789-4.
63. Zubrikhina MO, Abramova OV, Yarkin VE, Ushakov VL. et al. Machine learning approaches to mild cognitive impairment detection based on structural MRI data and morphometric features. *Cognitive Systems Research*. 2023;78:87-95. doi: 10.1016/j.cogsys.2022.12.005.
-

История одного юбилея: к 245-летию Московской Преображенской больницы для душевнобольных

Celebrating a storied history: Moscow Preobrazhenskaya mental hospital marks its 245th anniversary

doi: 10.17816/CP3704

Информация

**Larisa Burygina, Sergey Golubev,
Oksana Filipchenko**

*Mental-health Clinic No. 4 named after P. B. Gannushkin,
Moscow, Russia*

**Лариса Бурьгина, Сергей Голубев,
Оксана Филипченко**

*ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4
им. П. Б. Ганнушкина», Москва, Россия*

ABSTRACT

In 2022, Mental-health Clinic No. 4 named after P. B. Gannushkin, one of the oldest mental health institutions in Russia known as Preobrazhenskaya Hospital before the October Revolution of 1917, celebrated its 245th anniversary. The history of the hospital reflects all stages of the evolution of the basic principles and aspects of mental health care in Russia. On many occasions, the institution served as a platform for eminent researchers and clinicians to achieve scientific breakthroughs and their application in practice. This article is a review of the major milestones in the history of the hospital. It highlights the great achievements of its psychiatrists and presents some previously unpublished archival documents that offer a new perspective on the history of Preobrazhenskaya Hospital.

АННОТАЦИЯ

Одна из старейших психиатрических больниц России — Московская психиатрическая клиническая больница имени П. Б. Ганнушкина (ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ»), до революции 1917 года именованная Преображенской, — в 2022 году отметила свое 245-летие. В истории учреждения отразились все этапы развития основных принципов и форм лечения людей с психическими расстройствами. Больница не раз становилась местом научных открытий и их практической апробации для известных ученых и клиницистов. В статье рассматриваются наиболее значимые для истории становления больницы даты, освещаются важнейшие достижения врачей-психиатров, работавших здесь, а также приводятся данные из архивных документов, не публиковавшихся ранее, что позволяет представить новый взгляд на историю юбилеев Преображенской больницы.

Keywords: Preobrazhenskaya Hospital; P.B. Gannushkin Hospital; Sabler; Korsakov; Bazhenov

Ключевые слова: Преображенская больница; Больница имени П. Б. Ганнушкина; Саблер; Корсаков; Баженов

ВВЕДЕНИЕ

Одна из старейших психиатрических больниц России — Московская психиатрическая клиническая больница имени П. Б. Ганнушкина, до революции 1917 года именованная Преображенской, — в 2022 году отметила свое 245-летие. Именно столько лет назад вышел указ Екатерины II об учреждении

Московского Инвалидного дома с выделением нескольких десятков мест для душевнобольных. Этот документ, датированный 1777 годом [1], положил начало не только первому в Москве специализированному лечебному учреждению для людей с психическими нарушениями, но и, без преувеличения, всей отечественной психиатрии.

Проведение Пинелевской реформы в России, внедрение системы нестеснения, первые научные конференции и открытые клинические разборы — все этапы развития основных принципов и форм лечения людей с психическими расстройствами за прошедшие 245 лет отразились в истории Преображенской больницы. Не случайно Василий Алексеевич Гиляровский поэтично именовал ее «колыбелью отечественной психиатрии» [2].

Каждая страница истории Преображенской больницы — не только впечатляющий своим размахом перечень свершений и новаций, но и уникальная галерея великих имен [3–7]. Ведь именно она стала местом научных открытий и их практической апробации для крупнейших медицинских светил своего времени: здесь работали В. Ф. Саблер, В. Р. Буцке, В. А. Гиляровский, Н. Н. Баженов, А. В. Снежневский, Д. Е. Мелехов, Т. И. Юдин, С. Г. Жислин, Г. Я. Авруцкий; начинали свою врачебную деятельность такие признанные мэтры отечественной психиатрии, как С. С. Корсаков, А. У. Фрезе, Е. К. Краснушкин, П. Е. Снесарев, А. С. Тиганов, И. Я. Гурович и многие другие.

То, что именно Преображенская больница стала первой (и почти до конца XIX века — единственной) психиатрической больницей в Москве — факт известный и неоспоримый. А вот поиском документов, позволяющих определить точный год ее «рождения», историки и психиатры-исследователи занимались больше 100 лет.

Начиная со второй половины XIX века этот вопрос поднимался главными врачами Преображенской больницы: С. И. Штейнбергом [8], И. В. Константиновским [9], Н. Н. Баженовым [10], М. А. Джагаровым [11], А. Б. Александровским [12]. Именно благодаря их исследованиям сегодня мы имеем достаточно полную картину того, как постепенно, шаг за шагом, у государства и общества складывалось понимание сути такой самостоятельной институции как психиатрическая больница. Все они буквально по крупицам собирали разрозненные документы и факты, чтобы доподлинно установить: с какой конкретной даты вести отчет; какие события считать основными вехами в истории развития больницы.

ОТ ПЕРВЫХ УПОМИНАНИЙ ДО РЕФОРМ XIX ВЕКА

15 июня 1808 года — дата открытия первого здания Преображенской больницы, первоначально

именовавшейся Московским долгаузом. В XX веке все юбилеи учреждения стали отсчитывать от этой даты. Но верно ли это? Мог ли формальный факт обретения больницей собственного здания считаться началом истории первого московского психиатрического стационара?

13 июля 1777 года вышел Указ Екатерины II об открытии в Москве Инвалидного дома, одно из «отделений» которого предназначалось для размещения душевнобольных пациентов. Именно эту дату спустя 100 лет врачи Преображенской больницы назовут днем отсчета для истории своего учреждения [8]. Одним из основных доводов, которыми они будут руководствоваться, станет тот факт, что 17 мая 1792 года в Указе Екатерины II [1] впервые выделялась новая должность — специального врача дома умалишенных. Таким образом, этот указ подтверждает тот факт, что к 1792 году подобный вид социального учреждения для людей с психическими расстройствами уже существовал.

Согласно Указу Екатерины II, главная роль в наблюдении за больными отводилась смотрителю, в подчинении которого теперь были не только надзиратели (солдаты в отставке), но и врач, в обязанности которого входило вести профессиональное наблюдение за пациентами. В реальности же штаб-лекарь должен был совмещать работу в доме умалишенных, инвалидном, смиренном и богадельном домах, поэтому его внимания удостаивались только пациенты, представляющие надежду на выздоровление [13].

Оценивая работу первых врачей дома умалишенных — Ф. Рашке, затем К. Поульярда, А. Блиммера, И. Караса (и всё это — задолго до появления у больницы собственного здания) — Н. Н. Баженов в своей книге о Преображенской больнице пишет: «Важно то, что уже в те времена была незыблемо установлена точка зрения на умалищенного, как на больного, со всеми из этого проистекающими последствиями: освидетельствование через врача, помещение в дом умалишенных для лечения и, как бы ни было это лечение грубо и примитивно, наконец, выписка после врачебного заключения, что цель помещения — излечение — достигнута» [10].

Свой след в истории русской психиатрии XIX века оставили и другие врачи Преображенской больницы. Так, благодаря Зиновию Ивановичу Кибальчичу, главному врачу больницы в период с 1811 по 1828 год,

сегодня мы имеем документально засвидетельствованное описание реалий психиатрического стационара начала XIX века. В 1821 году в своей статье «Известие о Доме сумасшедших в Москве и о способах лечения, в нем употребляемых», опубликованной в журнале Императорского человеколюбивого общества (выпуск № 11 за 1821 год), он не только дал подробное описание Московского долгауза, форм и средств лечения, используемых в нем, но и одним из первых указал на существование душевных расстройств, которые в настоящее время относят к пограничным состояниям [14].

Настоящим «революционером» в истории становления психиатрической помощи в России стал Василий Федорович Саблер — главный врач Преображенской больницы в период с 1828 по 1871 год (рис. 1).

Блестящий клиницист и талантливый ученый, Саблер обосновал нозологическую самостоятельность прогрессирующего паралича, описал сопровождающие его нарушения психической деятельности и неврологические расстройства, разработал принципы индивидуального подхода к больным, принципы гуманизма. Именно он одним из первых высказал гипотезу о переходе одних форм болезни в другие, а также о том, что тяжелые соматические



Рисунок 1. Василий Федорович Саблер (1797-1877).

заболевания, сопровождающиеся высокой температурой (лихорадкой), могут способствовать излечению от психоза.

В истории Преображенской больницы не менее значима деятельность В. Ф. Саблера как неординарного организатора. Проведя кардинальную реформу системы управления в больнице, он добивается того, что теперь именно старший врач становится во главе учреждения. Он осуществляет контроль за всеми сферами больничной жизни и составляет отчеты о деятельности клиники, которые публикуются в печати (в том числе и европейской).

Такая реформа управления ознаменовала кардинальную смену отношения к душевнобольным. Находясь под большим влиянием концепции Ф. Пинеля, В. Ф. Саблер полностью реформирует систему содержания пациентов: цепи для беспокойных больных окончательно заменяются смирительными рубашками и стеснительными креслами с ремнями.

Впервые на главное место ставится лечение, а не признание пациентов. Заводятся истории болезни, так называемые «скорбные листы» (Приложение 1) и рецептурные книги; в зависимости от особенностей течения заболевания больные разделяются на острых и хронических, к ним применяется различный терапевтический подход.

Внимание теперь уделяется не только врачебному наблюдению за больными, но и их моральному развитию и воспитанию. Пациенты начинают расцениваться не как опасные безумцы, а как «неразумные дети», требующие правильного присмотра и занятий. Поэтому такое важное значение придается трудовой терапии: согласно изданной в 1834 году инструкции «О занятиях больных, находившихся в доме умалишённых», каждому пациенту давалась строго индивидуальная нагрузка. В это время в Преображенской больнице появляются швальная, портняжная, сапожная, красильная, малярная и штукатурная мастерские, свой огород. Женщины также могли заниматься вязанием чулок и вышиванием по канве.

Под руководством В. Ф. Саблера была начата работа по составлению законодательства о душевнобольных, давшая импульс к решению давно назревшей проблемы в механизме их освидетельствования. Веками медицинские вопросы решались чиновниками, которые не могли быть компетентными в диагностике психических заболеваний, а в годы

правления Николая I пациентов и вовсе стали помещать «впредь до распоряжения», а не «впредь до выздоровления», как всегда писалось раньше. И только 18 февраля 1835 года был принят указ об установлении порядка судебно-психиатрического освидетельствования, потребовавший убедительных подтверждений психической болезни от достойных доверия медицинских авторитетов.

Так называемый «особый порядок освидетельствования» впервые был установлен и начал действовать в Преображенской больнице в 1841 году. Теперь «испытываемые» направлялись сюда на «экспертизу», тогда как в Петербурге «помешанных» продолжали возить в губернское правление; местом их размещения стало специально открытое отделение для испытываемых, которое занимало часть Екатерининской богадельни. Был определен и состав комиссии для освидетельствования, не изменявшийся вплоть до 1917 года: больничный врач, его помощник, губернский предводитель дворянства, исправник или городской глава. Выписка пациентов производилась только после повторного освидетельствования, которое становилось возможным по окончании двухлетнего «наблюдательного» периода — и сокращение его было возможно только после специального решения Сената.

В. Ф. Саблеру больница обязана и своим новым именем — Преображенская, и закреплением нового статуса лечебного учреждения: именно по его ходатайству 31 мая 1838 года императором Николаем I было подписано Положение о переименовании Московского долгауза в Преображенскую больницу для душевнобольных.

Оценивая изменения, произошедшие в больнице за первый век ее существования, историки психиатрии абсолютно справедливо отмечают, что к середине XIX века Преображенская больница уже совершила переход от «дома призрения» к психиатрическому стационару и стала «центром не только практической, но и научной психиатрии, что сделалось традицией московской психиатрической школы, отличавшей ее от петербургской школы» [7].

Именно эти изменения, большая часть которых была внедрена в период руководства больницей В. Ф. Саблером, позволили Самуилу Ивановичу Штейнбергу (главному врачу больницы с 1872 по 1877 год) в период подготовки к празднованию

столетия Преображенской больницы в 1877 году начать работу по созданию первого в истории учреждения сборника научных статей. Сохранившиеся документы («Дело конторы Преображенской больницы о столетнем юбилее...») свидетельствуют о том, насколько заблаговременно была начата подготовка к этому юбилею: еще в феврале 1876 года главным врачом С. И. Штейнбергом было составлено письмо попечителям Преображенской больницы, в котором было подробно расписан план праздничных мероприятий. Сотрудникам было разослано «Циркулярное предложение», согласно которому С. С. Корсаков, Н. И. Державин, В. Р. Буцке должны были начать работу по подготовке статей, фиксирующих основные вехи в истории и развитии больницы (Приложение 2).

В 1870–1880-е годы в больнице появляется целая плеяда ярких и неординарно мыслящих молодых врачей, благодаря которым в существующую врачебную практику вводятся самые прогрессивные методы содержания и ухода за больными. И прежде всего — это Сергей Сергеевич Корсаков, один из основоположников нозологического направления в психиатрии, создатель Московской научной школы и автор классического курса психиатрии [4, 5]. Его имя тесно вплетено в историю «терапевтической революции» в Преображенской больнице: энергия и авторитет С. С. Корсакова помогли завершить и окончательно утвердить в больнице систему нестеснения, а с 1889 года — и режим «открытых дверей», затем внебольничный патронаж, что в целом радикально изменило подход к пациентам.

ПРЕОБРАЗОВАНИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ XX ВЕКА

Оглядываясь назад, нельзя не отметить один очевидный факт: почти каждый из главных врачей Преображенской больницы дореволюционного периода играл в истории роль реформатора всей системы организации психиатрической службы. И в этой галерее славных имен свое почетное место занимает Николай Николаевич Баженов, главный врач больницы в период с 1904 по 1917 год (рис. 2). Колоритнейшая фигура отечественной психиатрии, выдающийся клиницист, гениальный организатор, авторитетный педагог — именно ему Преображенская больница обязана и глобальным расширением своим масштабов и внедрением революционной для своего времени системы «повышенного ухода» за больными.

В новой системе «повышенного ухода» необразованные надзиратели и няни заменялись молодыми врачами-интернами и сестрами милосердия. Двери палат больше не запирались на ключ, решетки на окнах были заменены закаленными стеклами, а смиренные рубашки демонстрировались как музейные экспонаты [15–17]. Чтобы больные находились под непрерывным компетентным наблюдением, врачи-интерны обязаны были жить при больнице, по очереди вести круглосуточные дежурства и прием вновь поступивших больных, заполнять истории болезней, дневники наблюдений. Весь непосредственный уход за больными возлагался на средний персонал. 32 сестры милосердия умывали, кормили больных, делали ванны, сопровождали на прогулках и т.п. В каждом отделении была одна старшая сестра, она раздавала лекарства, подавала обед и ужин, ведала бельем и другими хозяйственными обязанностями. Няни и служители выполняли только обязанности уборщиков. В духе времени в больнице широко применяется система морального влияния — прообраз нынешней психосоциальной терапии: уважительное отношение и поддержка пациентов, вовлечение их в общение и деятельность.

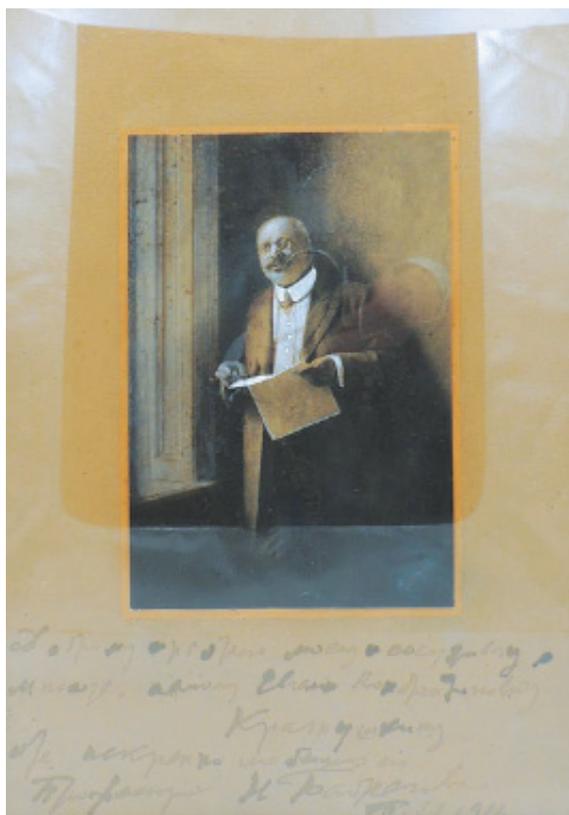


Рисунок 2. Николай Николаевич Баженов (1857-1923).

Благодаря вкладу Н. Н. Баженова больница в начале XX века превращается в научно-практическое лечебное учреждение, один из центров передовой психиатрической научной мысли. Размах нововведений Н. Н. Баженова не может не потрясать своими масштабами: всего за несколько лет клиника, содержание больных в которой на рубеже веков напоминало больше тюремное, чем лечебное учреждение, превращается в передовую больницу, не уступающую лучшим европейским образцам [15–17].

В стенах Преображенской больницы рождается и революционный для своего времени «Проект законодательства о душевнобольных» — проект, на целых 80 лет опередивший федеральный закон о психиатрической помощи, принятый в России в 1992 году. Правовые принципы, представленные Н. Н. Баженовым в 1911 году на I съезде Русского союза невропатологов и психиатров, не потеряли своей значимости и в наши дни:

«В вопросе о попечении о душевнобольных должны быть выдвинуты на первый план и законодательно определены:

- a) принцип распространения государственной заботы на всех душевнобольных страны и указание тех мероприятий, посредством коих должна осуществляться эта задача, и тех органов центральной власти и самоуправлений, и на кого эти обязанности возлагаются;
- b) условия, при которых допустимо лечение на дому, в собственной семье;
- c) при помещении больного в специальное учреждение должны быть достаточные гарантии тому, что при этом принципы неприкосновенности личности и индивидуальной свободы будут действительно нарушены только тогда, когда это императивно диктуется постигшей данное лицо психической болезнью» [18].

С именем Н. Н. Баженова связана и история первого юбилея больницы в XX веке. В декабре 1909 года очень пышно и торжественно — с привлечением широкой общественности — празднуется 100-летие открытия первого здания Преображенской больницы на улице Матросская Тишина.

К этому моменту в пользование клиники уже был передан участок в 11 десятин земли с оставшимися на нем двух- и трехэтажными строениями бывшей фабрики Котовых (получивший название «Котовская половина»).



Рисунок 3. Фабрика Котовых. Фото начала XX века.

Уже были переобустроены фабричные корпуса (рис. 3), открыто общежитие для персонала, проведены вентиляция, водопровод и даже центральное отопление, что позволило Н. Н. Баженову с гордостью писать, что теперь «Преображенская больница располагает таким помещением для прислуги, которым могут похвастаться редкие русские, да и далеко не все западноевропейские больничные учреждения» [10].

Однако проблему переполненности могло решить только строительство новых корпусов на территории Котовской половины, для чего были нужны дополнительные средства. И Н. Н. Баженов принимает решение организовать торжественный вечер для первых лиц города именно здесь, в пределах бывших владений Котовых.

День юбилея был просто перенасыщен событиями: утром — торжественная литургия, завтрак на 300 персон; днем — большой концерт с привлечением профессиональных московских исполнителей, праздничное чаепитие для пациентов, раздача памятных юбилейных сувениров — кружек с символикой больницы; вечером — юбилейный банкет на 200 персон на даче Котовых, расположенной в живописном месте на границе Преображенской и Сокольничьей рощ.

Центром «культурной программы», помимо концерта, стала выставка, для которой Н. Н. Баженов отобрал не только предметы быта психиатрических больниц разных эпох (смирительные кресло и рубашка,

«скорбные листы») и творческие работы пациентов (картины и карикатуры, поделки из дерева и бумаги, вышивка и вязание). Внимание публики особенно привлекали макеты Преображенской больницы и Эйфелевой башни, их размеры и сходство с оригиналом не могли не вызывать восторга зрителей.

Помимо праздничного ужина, гостей ждал спектакль — конечно же, тот акт пьесы «Свадьба Кречинского», где упоминалась Преображенская больница, и фейерверк в финале вечера — конечно же, со стороны корпусов Котовской половины: Н. Н. Баженов не упускал ни одной возможности привлечь внимание меценатов и городских властей к вопросу финансирования будущего строительства. И надо отметить, его планы увенчались успехом: в период с 1910 по 1914 год именно на Котовской половине было построено 3 новых корпуса и отремонтированы старые здания фабрики.

Но вернемся к дате этого юбилея: почему 1909 год? Дело в том, что долгие годы, называя дату открытия первой специализированной больницы для душевнобольных, отсчет ошибочно вели от 1809 года. Эта дата была указана и в «Историческом очерке императорского Екатерининского богадельного дома» В. Молнара [13], и в «Историческом очерке о Преображенской больнице» И. В. Константиновского [9]. Именно поэтому и юбилей был отпразднован в 1909 году, а на фасаде здания появилась

многие лекарственные препараты, которые впоследствии стали массово вводиться в клиническую практику.

НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Возвращаясь к теме статьи — «История одного юбилея» — можно сказать, что фактически в 2022 году больница, вошедшая в историю как Преображенская, впервые отметила свой юбилей за более чем сто лет, с того самого баженовского вечера в усадьбе Котовых. Так какой же смогут увидеть будущие поколения больницу имени Ганнушкина — славную продолжательницу традиций Преображенской больницы — в год ее 245-летия?

Совсем недавно, буквально всего 3–4 года назад, она обрела свой новый облик: был проведен большой объем ремонтно-строительных работ, отреставрированы корпуса начала XX века. Но главное — реорганизация позволила более рационально структурировать психиатрическую помощь, создать единое информационное пространство, сделать территориальную локализацию более логичной, а схемы лечения и маршрутизации пациентов привести к единому формату.

Были созданы новые структурные подразделения, и с 2020 года в больнице функционируют 4 специализированные клиники: клиника аффективных и суицидальных расстройств, клиника пограничных состояний, клиника первого психотического эпизода, клиника фармакорезистентных состояний и психических расстройств, осложнённых злоупотреблением психоактивными веществами. В 2021 году был открыт Консультативный центр психического здоровья, предназначенный для оказания амбулаторной помощи лицам, страдающим различными формами пограничной психической патологии, в том числе соматоформными, связанными со стрессом и неврологическими расстройствами.

Сегодня больница имени Ганнушкина располагает центром комплексной диагностики, клинко-диагностическим отделением со специализированными кабинетами (стоматологии, офтальмологии, гинекологии, лор-кабинет, кабинет ультразвуковой диагностики) и группой анестезиологии-реанимации, клинко-диагностической лабораторией, психолого-психотерапевтическим центром, центром социально-правовой помощи, а также физиотерапевтическим

отделением (включающим кабинет транскраниальной магнитной стимуляции и кабинет ксенонотерапии), аптекой, рентгеновскими кабинетами, залом ЛФК.

На сегодняшний день в структуре больницы работают 9 амбулаторных филиалов — психоневрологических диспансеров (ПНД), некоторые из которых имеют более чем 100-летнюю историю². На базе ПНД открыты 3 медико-реабилитационных отделения «Клиника памяти» для оказания помощи пожилым пациентам с начальными явлениями деменции и явлениями легкого когнитивного снижения.

Традиции помощи пациентам с психическими расстройствами, сочетающие высокую гуманность и глубочайший профессионализм, бережно передаются из поколения в поколение персоналом старейшей в Москве психиатрической больницы. Именно они становятся тем краеугольным камнем, что дает возможность коллективу Психиатрической клинической больницы № 4 имени П. Б. Ганнушкина ежедневно воплощать в жизнь миссию учреждения: индивидуальный подход при оказании комплексной помощи в области психического здоровья — помощи, которая основана на принципах партнерства и доверия и направлена на восстановление и сохранение высокого качества жизни пациентов.

История публикации:

Статья поступила: 14.02.2023

Статья принята: 27.02.2023

Публикация: 8.06.2023

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в работу над статьей.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы по данной статье доступны по doi: 10.17816/CP3704

² Например, ПНД № 8 был создан в 1919 году и вошел в историю психиатрии как прообраз только зарождающейся в Советской России районной психиатрической помощи.

Цитировать:

Burygina LA, Golubev SA, Filipchenko OV. The anniversary story: On the 245th anniversary of Moscow Preobrazhenskaya Hospital for the Insane. Consortium Psychiatricum. 2023;4(1): CP3704. doi: 10.17816/CP3704

Информация об авторах

Лариса Андреевна Бурьгина, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>, SPIN-код: 9386-4467

Сергей Александрович Голубев, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина»; ORCID: <https://orcid.org/0000-00020021-4936>, SPIN-код: 6079-1824

***Оксана Валерьевна Филиппченко**, кандидат искусствоведения, начальник информационно-аналитического отдела ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина»

E-mail: o.filipchenko@list.ru

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Digest of Laws of the Russian Empire. Vol.13. Laws on national welfare, public care and medicine. Saint Petersburg: Typography of the second division of the Emperor's Chancellery; 1857. 996 p. Russian.
2. Savenko US. [200 years of Preobrazhenskaya psychiatric hospital]. *Nezavisimii psichiatricheskii journal*. 2008;2:5–7. Russian.
3. Aleksandrovsky UA. [History of Russian psychiatry. Vol. 3. Psychiatry in persons]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 766 p. Russian.
4. Museum of Psychiatric Hospital № 4 (Moscow). [Gilyarovskiy VA. Memoirs. — Transcript of conversation from 16.09.1944]. Russian.
5. Cannabich UV. [History of psychiatry]. Moscow: CTR MGP VOS; 1994. Russian.
6. Tzetlin SL. [Memoirs]. Transcript of conversation from 26.05.1944. Moscow: Museum of Psychiatric Hospital № 4. Russian.
7. Yudin TI. [Essays on history of Russian psychiatry]. Moscow: Miedgiz; 1951. Russian.
8. Central State Archive of Moscow (Moscow). 217. 1. 76. [On the 100th anniversary of the Preobrazhenskaya hospital which takes place 13th of July 1877]. 1876. Russian.
9. Konstantinovsky IV. [Historical essay on Preobrazhenskaya hospital for insane people in Moscow]. Moscow: G. Lissner and A. Gieshiesel's typography; 1897. Russian.
10. Bazhenov NN. [History of Moscow Dolgouz, now Moscow city Preobrazhenskaya hospital for insanes]. Moscow: Moscow city public government; 1909. Russian.
11. Dzhagarov MA. [A brief historical essay]. In: Dzhagarov MA, editor. [Report of the 1st Moscow psychiatric hospital from 1938]. Moscow: The 1st Moscow psychiatric hospital; 1939. Russian.
12. Aleksandrovsky AB. [140 ages of Moscow psychiatric hospital (former Preobrazhenskaya hospital)]. Forthcoming 1950. Russian.
13. Molnar V. [Historical essay of the Emperor Ekaterinian asylum and the institutions of Public Care Government (Prikaz) which had its origins inside the asylum's walls]. Moscow: Moscow city typography; 1888. Russian.
14. Kibalchich ZI. [Note on the Asylum for insane people in Moscow and on the methods of treatment used there]. *Journal of the Emperor philanthropic society*. 1821;(11). Russian.
15. Gilyarovskiy VA. [Personality and activity of N.N. Bazhenov (obituary)]. *Journal of psychology*. 1923;(3):5–14. Russian.
16. Korkina MV. [Nikolai Nikolaievich Bazhenov: to the 150th anniversary]. [*S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*]. 2007;107(1):58–62. Russian.
17. Voskresensky BA, Ostapietz EA. [150 year anniversary of Nikolai Nikolaievich Bazhenov]. *Independent psychiatric journal*. 2007;(4):8–10. Russian.
18. Bazhenov NN. [Project of law on insane people and the explanatory note]. Moscow: City typography; 1911. Russian.