

Consortium PSYCHIATRICUM

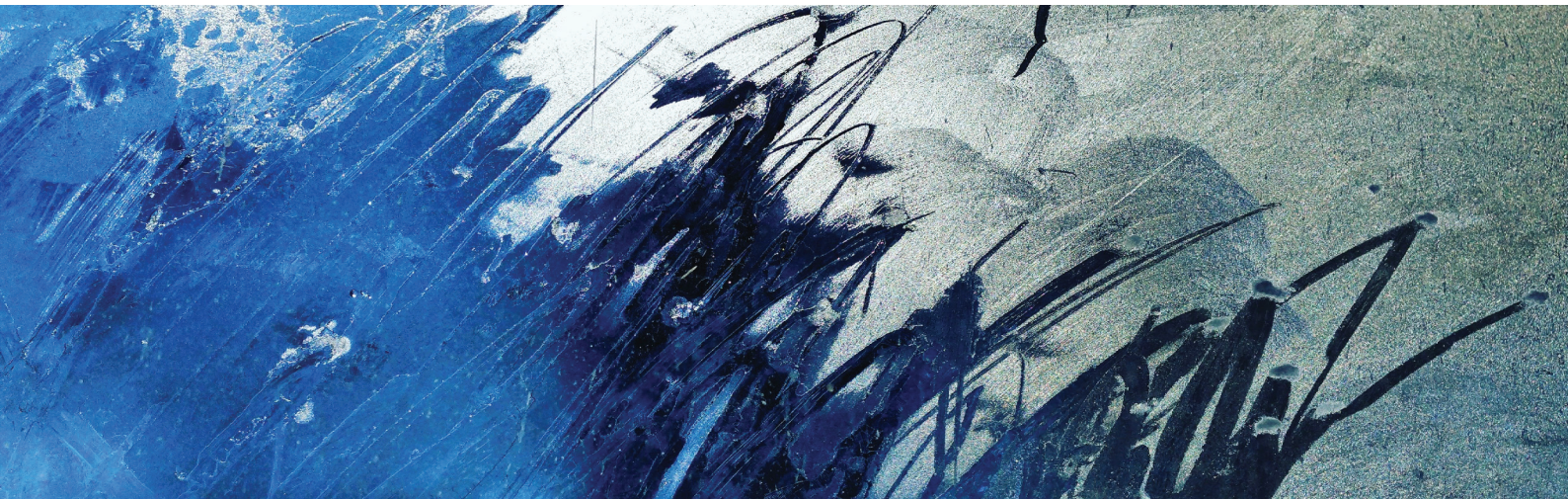
2023 | Том 4 | Выпуск 4 | www.consortium-psy.com | ISSN 2712-7672 (Print) | ISSN 2713-2919 (Online)

Интерлейкин-6 при шизофрении: клинические и социодемографические корреляты CP11067

Эффективность
и безопасность
антипсихотических
препаратов с точки зрения
психиатров
CP12049

Применение ядросодержащих
клеток пуповинной крови
в лечении регрессивного
аутизма
CP9300

Рекуррентные психотические
эпизоды вследствие
употребления синтетических
катинонов
CP13619



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

Tatiana S. Buzina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-8834-251X

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

Mariya S. Kovyazina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1795-6645

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 (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5618-4206

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

Alexander G. Sofronov (Saint 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

Yuriy P. Zinchenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9734-1703

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 (Astana, 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. CiteScore Tracker (December 2023) is 1.3.

Scopus Consortium Psychiatricum profile



Volume 4 Issue 4

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Frequency: 4 times a year. Signed for printing: 20.12.2023

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

Татьяна Бузина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-8834-251X

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

Мария Ковязина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-1795-6645

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

Юрий Зинченко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-9734-1703

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

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

Мария Миткович Вончина (Белград, Сербия) SCOPUS: 57191430028

Денис Андрюк (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 (Астана, 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. CiteScore Tracker (Декабрь 2023) — 1,3.

Страница журнала Consortium Psychiatricum в Scopus



Том 4 Выпуск 4

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: 20.12.2023.

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

© Эко-Вектор, 2023

Статьи журнала публикуются с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0). Редакционная коллегия и редакторы не несут ответственности за опубликованные рекламные материалы. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции и издателя. Подписка на печатную версию журнала доступна на www.consortium-psy.com

Содержание

ИССЛЕДОВАНИЕ

Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками

Татьяна Жилыева, Григорий Рукавишников, Эльвира Манакова, Галина Мазо

CP11067

Эффективность и безопасность антипсихотических препаратов с точки зрения психиатров: сравнительный анализ карипразина и рисперидона

Антон Гвоздецкий, Алла Добровольская, Галина Прокопович, Александр Софронов

CP12049

Влияние когнитивной импульсивности у больных алкогольной зависимостью на продолжительность ремиссии

Станислав Галкин

CP13627

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Применение ядродержащих клеток пуповинной крови в лечении регрессивного аутизма: клинический случай

Яна Морозова, Владимир Смирнов, Игорь Макаров, Дарья Емелина

CP9300

Междисциплинарная диагностика расстройства аутистического спектра с использованием DC:0-5™: клинический случай

Галина Скобло, Светлана Трушкина

CP14783

Рекуррентные психотические эпизоды вследствие употребления синтетических катинонов: клинический случай монозиготных близнецов

Всеволод Северцев, Альбина Буданова

CP13619

Применение эноксифена при пограничном расстройстве личности с выраженной импульсивностью: серия клинических случаев

Дебанджан Банерджи, Раджашри Рэй

CP13622

МНЕНИЕ

Биологический редукционизм как препятствие для дальнейшего развития биопсихосоциальной концепции психических расстройств

Александр Коцюбинский, Даниил Коцюбинский

CP15476

Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками

Serum Interleukin-6 in schizophrenia: associations with clinical and sociodemographic characteristics

doi: 10.17816/CP11067

Оригинальное исследование

Tatiana Zhilyaeva^{1,2}, Grigoriy Rukavishnikov²,
Elvira Manakova³, Galina Mazo²

¹ Privolzhsky Research Medical University,
Nizhny Novgorod, Russia

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

³ AVK-Med Centralized Laboratory, Nizhny Novgorod, Russia

Татьяна Жильева^{1,2}, Григорий Рукавишников²,
Эльвира Манакова³, Галина Мазо²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России,
Нижний Новгород, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Централизованная лаборатория "АВК-Мед"»,
Нижний Новгород, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Recently a significant part of schizophrenia studies have been focused on the role of cytokines, especially interleukin-6 (IL-6). Some authors have suggested a pathogenetic role for IL-6 in schizophrenia and concluded that therapy that centers on suppressing IL-6 activity may prove beneficial for certain categories of patients with the disorder. However, many questions about whether the changes in IL-6 levels in schizophrenia are primary, related to symptoms or caused by therapy, are concomitant metabolic disorders, are related to smoking or other secondary factors remain unanswered.

AIM: To assess the level of serum IL-6 in patients with schizophrenia in comparison with healthy controls, as well as to study its association with clinical and socio-demographic characteristics.

METHODS: Some 125 patients with schizophrenia and 95 healthy volunteers were examined. The evaluation of IL-6 was performed by enzyme immunoassay. All patients were assessed using standardized psychometric instruments. Information from patient medical records on the course of the disease and treatment was analyzed.

RESULTS: The level of IL-6 was significantly higher in the patients than in the healthy volunteers ($z=2.58$; $p=0.0099$), but among men the difference between the patients and volunteers was not significant. Statistically significant correlations were found between the level of serum IL-6 and the severity of the cognitive impairment of patients: [auditory ($p=-0.31$; $p=0.00063$) and working memory ($p=-0.25$; $p=0.0065$), hand-eye coordination ($p=-0.29$; $p=0.0011$), verbal fluency ($p=-0.28$; $p=0.0019$) and problem-solving capacity ($p=-0.22$; $p=0.013$)], total severity of schizophrenia symptoms

(PANSS, $p=0.22$; $p=0.016$), PANSS positive subscale ($p=0.18$; $p=0.048$), and the age of manifestation ($p=0.20$; $p=0.025$) and disease duration ($p=0.18$; $p=0.043$). The level of IL-6 was the lowest in patients treated with third-generation antipsychotics, and the highest in those treated with a first-generation antipsychotics ($H=6.36$; $p=0.042$). Moreover, the level of IL-6 was significantly higher in inpatients than in outpatients and daycare hospitals ($H=18.59$; $p=0.0001$).

CONCLUSION: The study confirmed that there are associations between the serum IL-6 level and schizophrenia, the age of the patient, duration of the disease and how late in one's life cycle it began manifesting itself, as well as a number of clinical characteristics. Considering that IL-6 is associated with a wide range of symptoms that are loosely controlled by antipsychotics, this biochemical marker needs to be studied to look into how closely its level tracks with an unfavorable course of schizophrenia. That would require further prospective studies.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: В настоящее время при изучении шизофрении большое внимание уделяется роли различных цитокинов, при этом наиболее часто упоминаются изменения уровня интерлейкина-6 (IL-6). Некоторые авторы выдвигали предположения о патогенетической роли IL-6 при шизофрении и целесообразности терапии, направленной на подавление активности IL-6, у определенных категорий пациентов с этим расстройством. Однако до сих пор остается много вопросов о том, являются ли изменения уровня IL-6 при шизофрении первичными, связанными с симптомами, или вызваны терапией, сопутствующими метаболическими нарушениями, курением и другими вторичными факторами.

ЦЕЛЬ: Оценить уровень сывороточного IL-6 у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем, а также изучить его связь с клиническими и социально-демографическими характеристиками.

МЕТОДЫ: Обследовано 125 пациентов с шизофренией и 95 здоровых добровольцев. Оценка IL-6 проводили иммуноферментным анализом. Все пациенты были обследованы с использованием стандартизированных психометрических инструментов. Проанализированы данные медицинских карт о течении заболевания и лечении.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Уровень IL-6 был статистически значимо выше у пациентов, чем у здоровых добровольцев ($z=2.58$; $p=0.0099$), однако среди мужчин разница между пациентами и добровольцами была статистически не значима. Выявлены статистически значимые корреляции между уровнем сывороточного IL-6 и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов: [слуховой ($r=-0.31$; $p=0.00063$) и рабочей памяти ($r=-0.25$; $p=0.0065$) зрительно-моторной координации ($r=-0.29$; $p=0.0011$), беглости речи ($r=-0.28$; $p=0.0019$) и проблемно-решающего поведения ($r=-0.22$; $p=0.013$)], общей тяжестью симптомов шизофрении (PANSS, $r=0.22$; $p=0.016$), подшкалой продуктивных синдромов PANSS ($r=0.18$; $p=0.048$), возрастом манифестации ($r=0.20$; $p=0.025$) и длительностью заболевания ($r=0.18$; $p=0.043$). Уровень IL-6 был самым низким у пациентов, получавших антипсихотики третьего поколения, и самым высоким у получавших антипсихотики первого поколения ($H=6.36$; $p=0.042$). При этом у пациентов круглосуточного стационара уровень IL-6 был статистически значимо выше, чем у амбулаторных и пациентов дневного стационара ($H=18.59$; $p=0.0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Исследование подтвердило ассоциацию уровня IL-6 сыворотки крови с шизофренией, возрастом больных, длительностью заболевания и его более поздним началом, а также рядом клинических характеристик. Учитывая, что IL-6 связан с широким спектром симптомов, плохо контролирующихся антипсихотиками, данный биохимический маркер нуждается в изучении на предмет ассоциации с неблагоприятным течением шизофрении, что требует дальнейших проспективных исследований.

Keywords: *interleukin-6; schizophrenia; cognitive symptoms*

Ключевые слова: *интерлейкин-6; шизофрения; когнитивные симптомы*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения в настоящее время рассматривается как хроническое психическое расстройство с многофакторной этиологией и не до конца изученным патогенезом, которое приводит к снижению уровня социального функционирования и ранней потере трудоспособности [1]. Существующие подходы к лечению этого заболевания не являются патогенетическими, весьма ограничены в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, во многом определяющих повседневное функционирование и трудоспособность пациентов. Учитывая это, усилия по выявлению патофизиологических механизмов шизофрении и разработке новых терапевтических стратегий, способных воздействовать на симптомы, остаются весьма актуальными.

В настоящее время особое внимание при изучении патогенеза шизофрении уделяется нейровоспалительной гипотезе [2] и роли цитокинов. Чаще всего упоминаются изменения уровня интерлейкина-6 (IL-6) — одного из ключевых регуляторов воспалительных и иммунных процессов [3–7]. Некоторые авторы предположили патогенетическую роль IL-6 в развитии шизофрении и пришли к выводу, что терапия, направленная на подавление активности IL-6, может подойти определенным категориям пациентов, страдающих этим расстройством [3, 5].

IL-6 секретируется различными типами иммунных клеток и выступает медиатором в цепи передачи информации при иммуновоспалительном ответе [5]. Уровень IL-6 в сыворотке крови быстро повышается в условиях стресса и модулирует активность иммунной системы: гемопоэз, миграцию нейтрофилов, синтез С-реактивного белка и других веществ [5]. Кроме того, IL-6 может приобретать как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства в зависимости от среды. Как нейротрофический фактор IL-6 играет крайне важную роль в дифференцировке олигодендроцитов и регенерации периферических нервов [8], но при определенных условиях он может быть пусковым механизмом возникновения и ускорения прогрессирования различных патологических процессов [9]. Несмотря на активное участие в острой воспалительной реакции, по истечении длительного времени этот цитокин оказывает регенеративные и иммуносупрессивные свойства, направленные на борьбу с воспалением [5]. Избыточная или

недостаточная секреция IL-6 может привести к нарушению соотношения определенных иммунных клеток (Th17 и Treg) и привести к развитию аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний. Функциональная дихотомия IL-6 связана с его способностью осуществлять передачу сигнала как посредством классического связывания со специфическими клеточными рецепторами, так и альтернативным путем через внутриклеточные сигнальные молекулы [9]. Существует гипотеза, согласно которой в условиях окислительного стресса одной из причин переключения передачи сигнала с классического на альтернативный путь является нарушение липидно-белковой структуры рецептора IL-6, что в дальнейшем приводит к развитию патологического процесса.

Метаанализ уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с шизофренией показал повышение уровня IL-6 наряду с изменениями уровней ряда других маркеров иммунного ответа [3]. Miller и соавт. (2011) при оценке 40 исследований в рамках обширного метаанализа обнаружили, что уровни IL-1 β , IL-6 и TGF- β повышались в острой фазе заболевания (как у пациентов с рецидивом шизофрении, так и при первом психотическом эпизоде, ППЭ) и снижались при эффективном лечении [2]. В двух исследованиях из пяти, где оценивалась тяжесть симптомов, уровень IL-6 коррелировал со степенью выраженности проявлений заболевания [2]. Позже другие авторы также продемонстрировали, что уровень IL-6 связан с тяжестью симптомов шизофрении [10]. Высказано предположение, что IL-6 может быть маркером воспаления, зависимым от состояния, который исчезает при угасании симптомов. Но в трех других исследованиях, включенных в метаанализ Miller и соавт. (2011), связь между уровнем IL-6 и тяжестью симптомов не была подтверждена [2]. Результаты, полученные Vagstad и соавт. (2012) также не подтвердили повышение уровня IL-6 ни во время ППЭ, ни в период рецидива шизофрении [11]. Таким образом дальнейшее изучение роли IL-6 при шизофрении остается актуальным. Кроме того, повышенный уровень IL-6 обнаружен у лиц с высоким риском развития психоза, поэтому, по мнению авторов исследования, этот цитокин можно использовать в качестве маркера в продромальном периоде [12].

В то же время в ряде работ сообщается о повышении уровня IL-6 при хронической форме шизофрении [13].

В некоторых из этих исследований была продемонстрирована значимая положительная корреляция между уровнем IL-6 в периферической крови и длительностью шизофрении [2, 8]. Это позволило сформулировать гипотезу о влиянии терапевтического процесса на секрецию IL-6. Однако в систематическом обзоре и метаанализе 14 исследований, проведенном Uthegrove и соавт. (2014) [14], у пациентов ($n=570$), ранее не получавших антипсихотические препараты (АП), также наблюдалось повышение уровня IL-6. При этом имеются данные о снижении уровня IL-6 после терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении [15]. Некоторые исследователи после экспериментов *in vitro* предположили, что при шизофрении цитокины (в том числе IL-6) подавляют активность микроглии, что может частично сопровождать действие некоторых АП [16], в частности клозапина [17–19]. Согласно Khandaker и соавт. (2014), уровни IL-6 ($p=0,001$) и IL-13 ($p=0,004$) у пациентов были значительно ниже после лечения антипсихотиками (АП), чем до начала их приема [10]. В метаанализе, проведенном Miller и соавт. (2011) также было продемонстрировано, что повышенный уровень IL-6 при обострении психоза и ППЭ без лечения возвращается к норме после терапии АП [2]. Наконец, еще один недавний метаанализ подтвердил снижение уровня IL-6 в периферической крови в ответ на терапию АП [20]. Таким образом, предположения о повышении уровня IL-6 при шизофрении вследствие лечения АП к настоящему времени не подтверждаются.

Кроме того, согласно отдельным исследованиям, IL-6 может опосредовать развитие метаболического синдрома у больных шизофренией [6]. Dennison и соавт. (2012) продемонстрировали, что при шизофрении повышенные уровни IL-6, в частности, и «провоспалительный фенотип», в целом, тесно связаны с травматическими переживаниями в детском возрасте [21].

Ряд недавних исследований, не связанных с шизофренией, показали, что курение повышает уровень IL-6 [22, 23]. Но у пациентов с шизофренией эта связь не подтверждена. Прямых исследований связи между сывороточным уровнем IL-6 и курением не найдено, хотя во многих публикациях высказываются предположения, что уровень воспалительных цитокинов может быть связан со стрессом, курением и другими факторами образа жизни [5]. В метаанализе, проведенном Goldsmith и соавт. (2016) [13], курение рассматривалось как фактор, потенциально влияющий на уровень цитокинов при шизофрении. Авторы заключают, что

из-за большой гетерогенности исследований преждевременно делать однозначные выводы.

В рамках настоящего исследования были протестированы гипотезы о наличии ассоциации между уровнем IL-6 в сыворотке крови и различными типами симптомов шизофрении и другими клиническими характеристиками, такими как время манифестации заболевания, продолжительность заболевания и т.д.; особенностями лечения (поколение АП, эффективность и дозы); индексом массы тела (ИМТ), а также курением, детской травматизацией и демографическими показателями (пол, возраст).

Целью данной работы было сравнить уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев, а также изучить связь уровня IL-6 с клиническими и социально-демографическими характеристиками.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Поперечное наблюдательное исследование.

Правовой и этический контроль за проведением исследования

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных. Протокол исследования и информированное согласие одобрены локальным этическим комитетом № 1 Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол заседания № 15 от 26.10.2020).

Участники

Критерии включения: подтвержденный диагноз шизофрении на основании краткого международного нейropsychиатрического опросника для диагностического и статистического руководства, версия 5 (M.I.N.I. для DSM-5). Общие критерии включения для обеих групп: добровольное согласие на участие в исследовании; отсутствие в анамнезе хронических соматических и неврологических заболеваний, связанных с воспалением, и отсутствие в анамнезе факта применения каких-либо синтетических витаминов, противовоспалительных препаратов или антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование.

Критерии исключения из контрольной группы: наличие психических расстройств в анамнезе, консультация психиатра когда-либо на протяжении жизни, а также социальная дезадаптация и злоупотребление психоактивными веществами (за исключением никотина). Критерии исключения для всей исследуемой когорты: отказ от участия в исследовании; наличие в анамнезе тяжелых форм психических расстройств, сопровождающихся измененным сознанием, или расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ (за исключением употребления никотина); тяжелые нестабильные соматические заболевания, которые могут повлиять на процедуры исследования, и хронические соматические и неврологические заболевания, связанные с воспалением.

Средняя длительность заболевания с момента манифестации у пациентов составила 93,4 (119,0) месяца (среднее арифметическое и стандартное отклонение, далее $m[\sigma]$) и 34 [15; 155] месяца (медиана и межквартильный диапазон, далее $Me [Q1; Q3]$). На базе отделения дневного пребывания были обследованы 39 пациентов; 70 — на базе стационарных отделений, 16 пациентов — в период прохождения амбулаторного лечения.

На момент включения в исследование сорок один пациент получал АП первого поколения; 51 — АП второго поколения; 9 — АП третьего поколения; 22 — комбинацию АП первого и второго поколения; и 2 пациента не получали АП.

Исследовательские центры

Для исследования были случайным образом отобраны 125 пациентов с шизофренией и 95 здоровых добровольцев. Все участники — жители Нижегородской области (Европейская часть России). Участников включали в исследование в период с апреля 2019 г. по февраль 2022 г.

Переменные и измерения

Взятие венозной крови производили из локтевой вены строго натощак, в утренние часы. Для проведения биохимических исследований использовалась сыворотка.

Количественное определение IL-6 проводили методом иммуноферментного анализа. Методика основана на трехстадийном «сэндвич-варианте» с применением моно и поликлональных антител к IL-6. На первой

стадии анализа исследуемые пробы инкубируются с иммобилизованными моноклональными антителами. Образовавшийся комплекс взаимодействует с поликлональными антителами с биотином к IL-6 человека. На третьей стадии добавляется конъюгат со стрептавидином. Количество связавшегося конъюгата со стрептавидином определяют по интенсивности окрашивания, которая пропорциональна содержанию IL-6 в образце. Измерение оптической плотности проводили спектрофотометрически при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм. Расчет концентрации проводился на основании калибровочного графика. Лабораторные исследования проводились на базе Централизованной лаборатории «АВК-Мед».

Пациенты прошли стандартизированное обследование с использованием шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS [24]), шкалы депрессии Калгари у больных шизофренией (CDRS [25]), шкалы оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS [26]), оценочной шкалы кататонии Буша-Фрэнсиса (BFCRS [27]) и шкалы Краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS [28]). Уровень социального функционирования оценивали по шкале Личного и социального функционирования (PSP [29]). Оценку побочных эффектов лечения проводили с использованием шкалы для оценки побочных эффектов UKU (версия «UKUSERS-Clin» [30]), экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС) — с использованием специального раздела «UKUSERS-Clin», а также с использованием шкалы Симпсона-Ангуса (SAS [31]), шкалы оценки аномальных произвольных движений (AIMS [32]) и шкалы оценки акатизии Барнса (BARS [33]). Для оценки ранних травматических переживаний использовали опросник детской травматизации (CTQ [34]). Информация о полученном лечении, времени манифестации заболевания, уровне образования, употреблении алкоголя и никотина, а также антропометрические данные (включая ИМТ) собирали на основании сведений, самостоятельно предоставленных пациентами, а также на основании анализа медицинской документации.

Процедуры, снижающие риск систематических ошибок

В процессе проведения лабораторного анализа специалистам не был известен статус исследуемой группы и результаты клинической оценки пациентов. Оценку состояния пациентов проводили четыре специально

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемой когорты

Имя переменной	Пациенты, n=125	Здоровые добровольцы, n=95	p
Женщина/Мужчина, абс.	62/63	60/35	$\chi^2=3.49$; $p=0,062$
Возраст, Ме [Q1; Q3]/[мин; макс] лет	33 [26; 43]/[18; 65]	29 [22; 38]/[19; 62]	$Z=1,99$; $p=0,046$
ИМТ, кг/м ² Ме [Q1; Q3]	23,85 [20,2; 27,6]	23,5 [21,0; 26,3]	$Z=0,23$; $p=0,82$
Употребление никотина, наличие/отсутствие, абс.	51/74	30/65	$\chi^2=1,97$; $p=0,16$

Примечание: значимость уровня различий оценивали с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса и U-критерия Манна-Уитни (Z); Ме[Q1; Q3] — медиана, межквартильный размах, мин — минимальное значение и макс — максимальное значение; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Сывороточный уровень IL-6 (пг/мл) в подгруппах исследуемой когорты

Переменная	Сывороточные уровни IL-6 (пг/мл)		MWU-критерий; p
	Пациенты, n=125	Здоровые добровольцы, n=95	
Все участники m (σ); Ме [Q1; Q3]	5,6 (16,6); 1,5 [0,7; 4,9]	2,7 (3,7); 0,8 [0,3; 4,7]	$z=2,58$; $p=0,0099$
Женщины Ме [Q1; Q3]	1,73 [0,67; 8,31]	0,74 [0,29; 4,05]	$z=2,89$; $p=0,0038$
Мужчины Ме [Q1; Q3]	1,41 [0,70; 2,86]	0,92 [0,41; 6,53]	$z=0,51$; $p=0,61$

Примечание: m (σ) — среднее значение (стандартное отклонение); Ме [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; MWU-критерий — U-критерий Манна-Уитни. Диапазон референтных значений уровней IL-6 в сыворотке крови — 0–10 пг/мл.

обученных рейтера (врача-психиатра), которые не были ознакомлены с результатами лабораторных исследований.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. Распределение данных отличалось от нормального (W-тест Шапиро-Уилка). Поэтому в статистическом анализе использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни (MWU-критерий, Z) для сравнения двух групп и критерий Краскела-Уоллиса (H) для сравнения более двух групп. Данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]), а также в виде среднего значения ± стандартное отклонение (m±σ). Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Качественные переменные оценивали с использованием таблиц частот (хи-квадрат с поправкой Йетса, χ^2). P-значения менее 0,05 считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социально-демографические характеристики выборки представлены в табл. 1. Поскольку выборки пациентов и здоровых добровольцев статистически различались по возрасту, этот фактор был дополнительно учтен в дальнейших статистических расчетах.

Сравнительный анализ уровня IL-6 у пациентов с шизофренией и у здоровых лиц

Как можно заметить из анализа табл. 2, уровень IL-6 практически в 2 раза выше у пациентов по сравнению с добровольцами, у пациенток-женщин уровень IL-6 значимо выше, чем у здоровых женщин, у мужчин также выше, но не значимо. Различия в уровне IL-6 между мужчинами и женщинами оказались статистически не значимы как во всей исследуемой выборке ($Z=-0,056$; $p=0,95$), так и по отдельности среди пациентов ($Z=-1,45$; $p=0,15$) и добровольцев ($Z=0,85$; $p=0,39$). Отсутствие статистически значимых различий у мужчин, вероятно, связано с меньшим количеством наблюдений в подгруппе здоровых добровольцев.

Таблица 3. Ассоциация уровня IL-6 с клиническими характеристиками пациентов

Переменная	Me [Q1; Q3]	Спирман, ρ	P	
Возраст на момент манифестации заболевания, лет ($n=125$)	25 [20; 32]	0,20	0,025	
Суточная доза антипсихотического препарата, хлорпромазиновый эквивалент ($n=125$)	180 [100; 300]	0,073	0,42	
Длительность заболевания, месяцы ($n=125$)	34 [15; 156]	0,18	0,043	
Позитивные симптомы, балл по шкале PANSS ($n=125$)	12 [10; 16]	0,18	0,048	
Негативные симптомы, балл по шкале PANSS ($n=125$)	19 [15; 24]	0,17	0,07	
Шкала общей психопатологии, балл по шкале PANSS ($n=125$)	37 [31; 43]	0,19	0,038	
Общая тяжесть симптомов, балл по шкале PANSS ($n=125$)	69 [59; 82]	0,22	0,016	
Уровень личностного и социального функционирования (балл по шкале PSP) ($n=125$)	57 [45; 67]	-0,13	0,17	
Ангедония (балл по шкале SHAPS) ($n=117$)	2 [0; 4]	0,056	0,55	
Депрессия (балл по шкале CDSS) ($n=122$)	3 [1; 7]	0,045	0,62	
Нежелательные эффекты терапии, общий балл по шкале UKU ($n=125$)	9 [6; 16]	-0,018	0,84	
ЭПС (шкала UKU-EPS) ($n=125$)	1 [0; 3]	-0,030	0,74	
ЭПС (шкала SAS) ($n=73$)	0 [0; 0]	0,15	0,22	
Дискинезия (балл по шкале AIMS) ($n=73$)	1 [0; 2]	0,055	0,65	
Акатизия (балл по шкале BARS) ($n=73$)	0 [0; 0]	0,082	0,49	
Кататония (балл по шкале BFCRS) ($n=72$)	0 [0; 1]	0,053	0,66	
Балл по шкале BACS ($n=122$)	слуховая память	36 [26; 45]	-0,31	0,00063
	рабочая память	15 [12; 18]	-0,25	0,0065
	моторная скорость	56 [46; 70]	-0,027	0,77
	вербальная беглость	42 [30; 55]	-0,28	0,0019
	зрительно-моторная координация	36 [24; 50]	-0,29	0,0011
	проблемно-решающее поведение, исполнительные функции	16 [12; 18]	-0,22	0,013
Опросник детской травматизации (балл по шкале CTQ) ($n=113$)	эмоциональное насилие	9 [6; 13]	0,070	0,46
	физическое насилие	6 [5; 8]	-0,034	0,72
	сексуальное насилие	5 [5; 5]	0,088	0,35
	пренебрежение со стороны значимых лиц	11 [8; 15]	-0,10	0,29
	физическое пренебрежение	8 [6; 10]	0,0089	0,93

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении; PSP — шкала личностного и социального функционирования; SHAPS — шкала оценки ангедонии Снайта-Гамильтона; CDSS — шкала депрессии Калгари у больных шизофренией; UKU — шкала для оценки побочных эффектов UKU (версия «UKUSERS-Clin»); ЭПС — экстрапирамидные побочные симптомы; SAS — шкала Симпсона-Ангуса; AIMS — шкала оценки аномальных непроизвольных движений; BARS — шкалы оценки акатизии Барнс; BFCRS — оценочная шкала кататонии Буша-Фрэнсиса; BACS — Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией; Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах.

У пациентов уровень IL-6 значимо слабо коррелирует с возрастом ($\rho=0,21$; $p=0,016$). Однако у здоровых добровольцев такая закономерность не наблюдалась ($\rho=0,029$; $p=0,78$). Связи между уровнем IL-6 и ИМТ или массой тела не обнаружено ни среди пациентов ($\rho=-0,074$; $p=0,48$ и $\rho=-0,11$; $p=0,26$ соответственно), ни среди здоровых добровольцев ($\rho=0,17$; $p=0,10$

и $\rho=0,16$; $p=0,12$ соответственно). При этом у пациентов, получавших АП второго поколения (которые наиболее выражено влияют на метаболический профиль), связь между уровнем IL-6 и ИМТ имела тенденцию к слабой отрицательной корреляции: $\rho=-0,23$; $p=0,068$.

Связь уровня IL-6 с клиническими характеристиками пациентов представлена в табл. 3.

Таблица 4. Уровень IL-6 в сыворотке крови и суточные дозы антипсихотических препаратов у пациентов с различными клиническими характеристиками

Характеристика подгруппы		Уровень IL-6 в сыворотке крови, пг/мл	Н; р	Суточная доза АП в ХПЭ	Н; р	Корреляция между уровнем IL-6 в сыворотке крови и суточной дозой, р; ρ
Диагноз по МКБ-10 (тип)	параноидная форма шизофрении (n=97)	1,55 [0,74; 5,83]	Н=5,70; p=0,22	200 [100; 300]	Н=1,89; p=0,76	0,09; 0,38
	острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (n=17)	1,55 [0,42; 1,89]		150 [100; 280]		0,052; 0,84
	недифференцированная форма шизофрении (n=8)	0,95 [0,43; 1,42]		138 [68; 264]		-0,095; 0,82
	простая форма шизофрении (n=2)	3,36 [0,20; 6,53]		150 [70; 330]		Н/П
	гебефреническая форма шизофрении (n=1)	8,09		140		Н/П
Тип течения заболевания	непрерывное течение (n=58)	1,54 [0,82; 6,53]	Н=1,24; p=0,54	240 [135; 380]	Н=2,01; p=0,37	0,040; 0,77
	приступообразно-прогредиентное течение (n=48)	1,34 [0,50; 5,60]		150 [100; 238]		0,094; 0,53
	срок наблюдения менее 1 года (n=17)	1,55 [0,42; 1,89]		150 [100; 280]		0,079; 0,76
Продолжительность заболевания	менее 1 года (n=27)	1,55 [0,50; 2,90]	Н=4,60; p=0,10	150 [75; 250]	Н=3,26; p=0,20	-0,052; 0,80
	1–5 лет (n=51)	1,34 [0,67; 2,19]		160 [100; 300]		0,0061; 0,97
	более 5 лет (n=47)	2,42 [0,74; 9,22]		230 [132; 380]		0,17; 0,25
Возраст на момент манифестации заболевания	до 30 лет (n=87)	1,52 [0,70; 2,86]	Н=3,59; p=0,058	195 [100; 350]	Н=1,12; p=0,29	0,16; 0,15
	после 30 лет (n=38)	2,29 [0,62; 9,22]		150 [100; 250]		-0,013; 0,94

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; уровень IL-6 отображается в Ме [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; Н — критерий Краскела-Уоллиса; р — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; Н/П — неприменимо; p — уровень значимости различий; АП — антипсихотический препарат и ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент.

Выявлена статистически значимая связь между уровнями IL-6 и несколькими показателями PANSS: P2 (концептуальная дезорганизация, $\rho=0,31$; $p=0,00044$), N5 (нарушения абстрактного мышления, $\rho=0,29$; $p=0,0011$), N6 (недостаток спонтанности и плавности беседы, $\rho=0,18$; $p=0,047$), G8 (неконтактность, $\rho=0,18$; $p=0,042$), G10 (дезориентация, $\rho=0,33$; $p=0,00019$), G11 (нарушения внимания, $\rho=0,20$; $p=0,027$) и G12 (нарушение критики и сознания болезни, $\rho=0,18$; $p=0,044$).

Сравнительный анализ уровня IL-6 в подгруппах пациентов с разными клинико-терапевтическими характеристиками

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика уровня IL-6 в сыворотке крови и суточных доз АП

у пациентов различных клинических групп, а также показана корреляция между уровнем IL-6 и дозой АП в каждой подгруппе. Было отмечено, что наибольшие дозы АП применялись при параноидном типе шизофрении, непрерывном течении и продолжительности заболевания более пяти лет (не значимо); при этом уровень IL-6 в сыворотке крови был наиболее высоким у пациентов с простой и гебефренической формой шизофрении, продолжительностью заболевания более пяти лет и манифестацией заболевания после 30 лет (статистическая значимость наблюдалась только в случае манифестации заболевания до и после 30 лет). Ни в одной из клинических подгрупп не было выявлено тенденции к корреляции между уровнем IL-6 и суточными дозами АП.

Таблица 5. Уровень IL-6 в сыворотке крови у пациентов, получающих различные виды фармакотерапии

Переменная		Уровень IL-6 в сыворотке крови, пг/мл	H; p/Z; p
Поколение АП	Первое (n=41)	1,89 [1,09; 8,09]	6,36; 0,042
	Второе (n=51)	1,34 [0,50; 2,69]	
	Третье (n=10)	0,86 [0,16; 1,16]	
	Комбинация первого и второго (n=21)	1,60 [1,20; 3,11]	
Потентность АП ¹	высокопотентный (n=47)	1,51 [0,63; 6,53]	1,37; 0,51
	умереннопотентный (n=31)	1,38 [0,45; 2,03]	
	низкопотентный (n=15)	1,41 [0,95; 4,90]	
	комбинация АП с разной селективностью (n=30)	1,71 [0,99; 7,00]	
Корректоры экстрапирамидных расстройств	отсутствуют (n=80)	1,34 [0,62; 5,25]	0,58; 0,56
	присутствуют (n=45)	1,85 [1,17; 3,87]	
не принимали АП (n=2)		6,11 [0,74; 11,49]	Н/П

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; уровень IL-6 отображается в Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный диапазон; H — критерий Краскела-Уоллиса (в случае сравнения более 2 групп); Z — U-критерий Манна-Уитни (в случае сравнения 2 групп); p — уровень значимости различий; АП — антипсихотический препарат; Н/П — неприменимо.

Уровни IL-6 значительно различались у пациентов, получавших антипсихотики разных поколений (табл. 5). По данным парных сравнений различия уровней IL-6 между пациентами, получавшими АП первого и третьего поколения, были статистически значимыми ($Z=2,12$; $p=0,034$); между пациентами, получавшими АП первого и второго поколения, различия приближались к уровню статистической значимости ($Z=1,87$; $p=0,061$), а между пациентами, получавшими АП второго и третьего поколения, различия были не значимыми ($Z=1,24$; $p=0,22$). Селективность (потентность в отношении D2-рецепторов)¹ АП не была связана с уровнями IL-6 (табл. 5). У пациентов, получавших комбинации антипсихотики с разной селективностью, наблюдались самые высокие уровни IL-6. Корректоры экстрапирамидных расстройств (бипериден, амантадин, тригексифенидил) не влияли на уровень IL-6.

При сравнительной характеристике пациентов, получающих различные виды психиатрической помощи (табл. 6), было продемонстрировано, что у госпитализированных пациентов уровень IL-6 был существенно выше, чем у пациентов отделения дневного пребывания ($Z=4,02$; $p=0,000057$) и у амбулаторных пациентов ($Z=2,59$; $p=0,0097$), а существенных различий между пациентами отделения дневного пребывания и амбулаторными пациентами не наблюдалось ($Z=0,080$; $p=0,94$).

Госпитализированные пациенты чаще получали АП первого поколения (ни один из пациентов не получал АП третьего поколения, и только 25 пациентов из 69 получали АП второго поколения). Пациенты, получавшие АП третьего поколения, были моложе пациентов, получавших АП первого поколения ($Z=2,02$; $p=0,044$), и их чаще лечили амбулаторно и в отделениях дневного пребывания. Таким образом, вполне вероятно, что более низкий уровень IL-6 у пациентов, получавших АП третьего поколения ($n=10$), связан не с применяемым лечением, а с более молодым возрастом и менее выраженной тяжестью заболевания. Различий в уровнях IL-6 между пациентами, которые получали АП первого и второго поколения в стационарных условиях, не выявлено ($Z=0,77$; $p=0,44$). В подгруппе стационарных пациентов была подтверждена связь между возрастом и уровнем IL-6 ($n=69$): $p=0,36$; и $p=0,0018$. Однако в объединенной подгруппе амбулаторных пациентов ($n=17$) и пациентов из отделений дневного пребывания ($n=39$) корреляция между уровнем IL-6 и возрастом практически не наблюдалась: $p=0,066$; $p=0,63$.

Никотиновая зависимость и уровни IL-6 у участников исследования

У пациентов с никотиновой зависимостью уровни IL-6 не отличались от уровней IL-6 у других пациентов ($Z=0,16$; $p=0,88$) и тенденции к различиям не наблюдалась (у пациентов с никотиновой зависимостью

¹ Галоперидол, rispеперидон, арипипразол, карипразин, зуклопентиксол были включены в группу высокопотентных АП; оланзапин, трифлуоперазин, перфеназин — в группу умереннопотентных АП; клозапин и кветиапин — в группу низкопотентных АП; другие АП пациентам исследуемой выборки не назначались.

Таблица 6. Сравнительная характеристика пациентов, получающих различные виды психиатрической помощи

Переменная	Госпитализированные пациенты (n=69)	Пациенты отделения дневного пребывания (n=39)	Амбулаторные пациенты (n=17)	H; p
Уровень IL-6 в сыворотке крови, пг/мл	2,15 [1,34; 8,09]	0,88 [0,42; 1,97]	0,91 [0,41; 1,53]	H=18,59; p=0,0001
Возраст, годы	33 [26; 46]	33 [24; 40]	34 [26; 39]	H=1,51; p=0,47
Возраст на момент манифестации заболевания, годы	26 [20; 32]	25 [19; 31]	26 [22; 33]	H=0,51; p=0,77
Продолжительность заболевания, месяцы	36 [14; 190]	28 [16; 96]	34 [22; 120]	H=1,05; p=0,59
Позитивные симптомы, балл по шкале PANSS	13 [10; 16]	12 [9; 14]	11,5 [10; 16]	H=2,51; p=0,28
Негативные симптомы, балл по шкале PANSS	20 [17; 27]	16 [12; 19]	20 [17; 21,5]	H=17,64; p=0,0001
Шкала общей психопатологии, балл по шкале PANSS	39 [34; 45]	33 [28; 38]	39,5 [32,5; 48]	H=12,35; p=0,0021
Общая тяжесть симптомов, балл по шкале PANSS	75 [65; 87]	62 [50; 69]	73 [60,5; 84]	H=14,89; p=0,0006
Суточная доза АП, ХПЭ	200 [105; 380]	150 [100; 225]	176 [100; 225]	H=2,44; p=0,30
Поколение используемых АП: 1/2/3 комбинации первого-второго (количество пациентов)	28/25/0/16	11/18/5/4	2/8/5/1	$\chi^2=25,3$; p=0,0056
слуховая память (балл по шкале BACS)	32 [24; 40]	40 [33; 48]	42 [32,5; 51,5]	H=12,45; p=0,0020
рабочая память (балл по шкале BACS)	14 [11; 18]	16 [13; 18]	15,5 [13; 22,5]	H=4,07; p=0,13
моторная скорость (балл по шкале BACS)	51 [41; 64]	62 [54; 74]	70,5 [46; 80]	H=13,09; p=0,0014
вербальная беглость (балл по шкале BACS)	36 [28; 47]	49 [37; 59]	51 [41,5; 58,5]	H=13,75; p=0,0010
зрительно-моторная координация (балл по шкале BACS)	27 [19; 38]	46 [38; 52]	43,5 [33; 53]	H=29,63; p=0,00001
проблемно-решающее поведение (балл по шкале BACS)	14,5 [8; 18]	17 [14; 18]	18,5 [15,5; 19,5]	H=11,93; p=0,0026

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; данные отображаются в Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; H — критерий Краскела-Уоллиса; p — уровень значимости различий; PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении; АП — антипсихотический препарат; ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент; BACS — краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией; χ^2 — критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности.

средние уровни IL-6 были ниже, чем у некурящих пациентов). Во всей исследуемой выборке уровни IL-6 также не различались у лиц с никотиновой зависимостью и без нее ($Z=0,19$; $p=0,84$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали статистически значимо более высокие уровни IL-6 в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами. Полученные

результаты согласуются с ранее опубликованными данными [3–7].

Данные о связи уровня IL-6 в сыворотке крови с большинством изученных сфер когнитивных функций, а также с общей психопатологией и общими баллами по шкале PANSS, указывают на то, что этот биохимический маркер может быть отражением тяжести течения шизофрении, социальной дезадаптации, а также потери трудоспособности (вследствие когнитивных нарушений). Эта гипотеза дополнительно

подтверждается специфическим профилем симптомов PANSS, которые демонстрируют значимую корреляцию с уровнями IL-6 в сыворотке крови (N5 — нарушения абстрактного мышления, P2 — концептуальная дезорганизация, N6 — недостаток спонтанности и плавности беседы, G8 — неконтактность, G10 — дезориентация, G11 — нарушения внимания, G12 — нарушение критики и осознания болезни). Полученные данные соответствуют ранее опубликованным результатам исследований. В метаанализе, проведенном Miller и соавт. (2011), в двух из пяти исследований была продемонстрирована корреляция между уровнем IL-6 и тяжестью симптомов [2]. Khandaker и соавт. (2014) [10] также продемонстрировали, что уровень IL-6 связан с тяжестью симптомов шизофрении. Таким образом, результаты, полученные в данном исследовании, согласуются с гипотезой о том, что IL-6 является маркером воспаления, зависимым от состояния. Кроме того, получены данные о тесной связи между уровнем IL-6 в сыворотке крови и когнитивными функциями у пациентов с шизофренией. Эти данные согласуются с результатами недавно опубликованного метаанализа связи провоспалительных цитокинов (включая IL-6) со снижением когнитивных функций при шизофрении [35]. Таким образом, гетерогенность клинических проявлений шизофрении может быть связана с иммунологической гетерогенностью, что находит косвенное подтверждение в выявленных в данном исследовании корреляциях. Это позволяет рассматривать пациентов с наиболее выраженными симптомами шизофрении, особенно с выраженными когнитивными симптомами, в качестве кандидатов для таргетной диагностики иммуно-воспалительных маркеров и персонализированной коррекции иммуно-воспалительных нарушений, что требует дальнейшего изучения в ходе продольных исследований.

Только у пациентов, но не у здоровых добровольцев, наблюдается слабая положительная корреляция между уровнем IL-6 и возрастом. Корреляция уровня цитокинов с продолжительностью заболевания у пациентов согласуется с результатами других исследований, в которых наблюдалась значимая положительная корреляция между уровнем IL-6 в периферической крови и длительностью шизофрении [2, 8]. Связь уровня IL-6 с продолжительностью заболевания может свидетельствовать об увеличении роли

иммунного ответа с течением заболевания, что не исключает второстепенной роли этого патогенетического процесса по отношению к другим патогенетическим механизмам, изучаемым при шизофрении. Кроме того, у пациентов с более длительным течением заболевания гипотетически могла наблюдаться манифестация шизофрении в более молодом возрасте и, следовательно, у этих пациентов тяжесть симптомов могла быть более выраженная. Однако это противоречит нашим данным, указывающим на прямую корреляцию между уровнем IL-6 и возрастом на момент манифестации заболевания. Это несоответствие может быть связано с тем, что в подгруппе пациентов с манифестацией заболевания в более позднем возрасте наблюдалась более поздняя регистрация некоторых пациентов в системе психиатрической помощи и более длительный период психоза, остававшегося без лечения.

В доступной литературе не удалось найти публикаций, посвященных связи IL-6 и других иммуновоспалительных маркеров с манифестацией шизофрении в более позднем возрасте. Однако в некоторых публикациях обнаруживаются указания на то, что психозы с поздним началом часто являются вторичными (до 60% случаев) и требуют более тщательной дифференциальной диагностики и исключения соматогенных причин психоза, таких, как влияние аутоиммунных нарушений [36, 37].

Выявленные более выраженные различия в уровне IL-6 между пациентками и добровольцами женского пола по сравнению с пациентами и добровольцами мужского пола согласуются с данными о более высокой заболеваемости аутоиммунным энцефалитом у женщин [38]. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит может фенотипически проявляться как симптоматический психоз, соответствующий диагностическим критериям шизофрении; согласно систематическому обзору, проведенному Al-Diwani и соавт. (2019), 32% случаев энцефалита, вызванного NMDAR-антителами, связаны с тератомой яичника [38, 39]. Таким образом, гендерные различия в иммуновоспалительных нарушениях при шизофрении могут представлять интерес для дальнейшего изучения.

В данной работе не подтверждена связь между уровнем IL-6 в сыворотке крови и курением, выявленная в пилотном исследовании [40]. Также в данной работе не была подтверждена связь между уровнями

IL-6 и разными подтипами ЭПС, наблюдаемая в проведенном нами ранее пилотном исследовании [40].

Особое внимание следует обратить на различия в уровнях IL-6 у пациентов, получающих антипсихотические препараты разных поколений. У пациентов, получавших АП первого поколения, а также комбинации АП разных поколений, наблюдался статистически значимо более высокий уровень IL-6 (табл. 5). Однако, согласно данным табл. 6, поскольку стационарные пациенты получали АП первого поколения значительно чаще, у них наблюдались и более выраженные симптомы, связанные с высоким уровнем IL-6. В то же время внутри подгруппы стационарных пациентов различий по уровню IL-6 между пациентами, получавшими АП первого и второго поколения, не выявлено. Кроме того, не наблюдалось никакой связи между уровнями IL-6 и дозами АП в ХПЭ. Это позволяет предположить, что применяемая терапия не оказывает значимого влияния на уровень IL-6 в сыворотке крови. Последний более тесно связан с симптомами заболевания и когнитивными функциями. Это согласуется с данными, полученными ранее другими исследователями [2, 10, 14, 15].

Fang и соавт. (2019) получили данные о связи между уровнем IL-6 и метаболическим синдромом у пациентов, получавших АП второго поколения [6]. По их мнению, эта связь может быть обусловлена тем, что АП второго поколения активируют провоспалительные молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе метаболического синдрома. Эта гипотеза также не нашла подтверждения в нашем исследовании. Отмечалась тенденция к слабой отрицательной корреляции между уровнем IL-6 и ИМТ у пациентов, получавших АП второго поколения. Это может быть связано с использованием разных препаратов из группы АП второго поколения, что требует дополнительного анализа. У пациентов в нашей выборке, получавших препараты, наиболее значимо влияющие на ИМТ (клозапин $n=11$, оланзапин $n=18$), был зарегистрирован более низкий ИМТ и уровень IL-6, чем у других пациентов (не значимо). Это может быть связано с непродолжительным периодом применения этих препаратов (что не оценивалось в рамках данной работы), а также с персонализированным подбором терапии (с учетом исходных данных об ИМТ и исключения применения клозапина и оланзапина у пациентов из группы риска

с исходно высоким ИМТ). Учитывая, что уровень IL-6 у пациентов, получавших клозапин, был ниже, чем у других пациентов в нашей выборке (не значимо), что соответствует данным литературы [15–17], а также учитывая данные большого количества исследований, указывающих на снижение уровня IL-6 на фоне применения АП [2, 10] требуется дальнейшее изучение влияния АП на иммуновоспалительный профиль.

Сильные стороны и ограничения исследования

Сильные стороны исследования: Глубокое фенотипирование пациентов проводилось с использованием стандартизированных валидированных психометрических инструментов, в процессе проведения лабораторных исследований специалистам не был известен статус исследуемой группы, а в ходе проведения клинического осмотра специалисты не были ознакомлены с результатами лабораторных исследований.

Ограничения исследования: Поперечный дизайн исследования не позволяет сделать выводы о наличии причинно-следственной связи между уровнем IL-6 и клиническими характеристиками. Мы не анализировали продолжительность применения АП пациентами до проведения нами оценки их состояния, что могло помешать выявлению влияния АП на уровень IL-6.

Тяжесть симптомов шизофрении, особенно выраженность когнитивных нарушений, поздняя манифестация заболевания и женский пол могут служить показателями для таргетной диагностики и персонализированному подходу к коррекции нарушений, вызванных иммунно-воспалительными процессами. Наличие этих факторов также требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и исключения соматогенных причин психоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования подтвердили наличие связи между уровнем IL-6 в сыворотке крови и шизофренией, возрастом пациента, продолжительностью заболевания и более поздней манифестацией заболевания, а также между уровнем IL-6 и рядом клинических характеристик заболевания (когнитивные нарушения, тяжесть симптомов по шкале общей психопатологии PANSS, а также общий балл по шкале PANSS). Учитывая, что IL-6

связан с широким спектром симптомов, которые плохо контролируются АП и влияют на повседневную деятельность пациентов, необходимо учитывать связь этого биохимического маркера с неблагоприятным течением шизофрении, что требует проведения дальнейших проспективных исследований. Полученные результаты указывают на актуальность дальнейшего изучения маркеров воспаления у пациентов с шизофренией с целью оценки их каузальности в патогенезе заболевания.

История публикации

Статья поступила: 18.06.2023

Статья принята: 07.09.2023

Публикация: 28.11.2023

Вклад авторов: Все указанные ниже авторы приняли участие в исследовании. Жилаева Т.В. осуществила сбор образцов крови у пациентов и здоровых добровольцев, провела анализ медицинской документации и приняла участие в подготовке рукописи. Рукавишников Г.В. провел анализ медицинской документации и принял участие в подготовке рукописи, провел обзор публикаций по теме. Манакова Э.А. провела лабораторную диагностику образцов крови. Мазо Г.Е. разработала дизайн исследования и руководила всеми аспектами его проведения, принимала участие в подготовке рукописи. Все авторы приняли участие в подготовке и утвердили окончательный вариант рукописи.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 20-015-00301_A). Источник финансирования не принимал участия в разработке дизайна исследования, анализе, интерпретации и других процессах, описанных в данной работе.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Жилаева Т.В., Рукавишников Г.В., Манакова Э.А., Мазо Г.Е. Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками // Consortium Psychiatricum. 2023. Т.4, № 4. CP11067. doi: 10.17816/CP11067

Сведения об авторах

***Татьяна Владимировна Жилаева**, д.м.н., доцент, врач-психиатр, Центр психического здоровья университетской клиники, Приволжский научно-исследовательский медицинский университет; ведущий научный сотрудник отдела трансляционной психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>
E-mail: bizet@inbox.ru

Григорий Викторович Рукавишников, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела социальной нейropsychиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Эльвира Александровна Манакова, директор по медицине, Централизованная лаборатория «АБК-Мед»

Галина Элевна Мазо, д.м.н., зам. директора по инновационному и научному развитию, руководитель Института трансляционной психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Tandon R, Gaebel W, Barch DM et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):3–10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028.
2. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663–71. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
3. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024.
4. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:277–86. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022.
5. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance? *Front Psychiatry*. 2017;8:221. doi: 10.3389/fpsy.2017.00221.
6. Fang X, Wang Y, Chen Y et al. Association between IL-6 and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2161-2170. doi: 10.2147/NDT.S202159.
7. Zhou X, Tian B, Han HB. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. *Cytokine*. 2021;141:155441. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155441.
8. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(6 Pt A):1218–27. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.018.
9. García-Juárez M, Camacho-Morales A. Defining the Role of Antiand Pro-inflammatory Outcomes of Interleukin-6 in Mental Health. *Neuroscience*. 2022;492:32–46. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.03.020.
10. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a populationbased longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1121–8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.

11. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res.* 2012;46(11):1421–6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.016.
12. Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I et al. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;41:23–32. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.005.
13. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696–709. doi: 10.1038/mp.2016.3.
14. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;155(1-3):101–8. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.005.
15. Capuzzi E, Bartoli F, Crocarno C et al. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:122–8. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.003.
16. Bian Q, Kato T, Monji A et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(1):42–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.031.
17. Røge R, Møller BK, Andersen CR et al. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res.* 2012;140(1-3):204–13. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.020.
18. Kluge M, Schulz A, Schacht A et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(1):118–28. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.016.
19. Löffler S, Löffler-Ensgraber M, Fehsel K, Klimke A. Clozapine therapy raises serum concentrations of high sensitive C-reactive protein in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(2):101–6. doi: 10.1097/YIC.0b013e32833643fd.
20. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2488. doi: 10.3390/jcm10112488.
21. Dennison U, McKernan D, Cryan J, Dinan T. Schizophrenia patients with a history of childhood trauma have a pro-inflammatory phenotype. *Psychol Med.* 2012;42(9):1865–71. doi: 10.1017/S0033291712000074.
22. Aldaham S, Foote JA, Chow HH, Hakim IA. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *Int J Inflam.* 2015;2015:439396. doi: 10.1155/2015/439396.
23. Jamil A, Rashid A, Naveed AK, Asim M. Effect of smoking on interleukin-6 and correlation between IL-6 and serum amyloid a-low density lipoprotein in smokers. *J Postgrad Med Institute.* 2017;31(4). Available from: <https://jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/2098>.
24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
25. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl.* 1993;(22):39–44.
26. Snaith RP, Hamilton M, Morley S et al. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry.* 1995;167(1):99–103. doi: 10.1192/bjp.167.1.99.
27. Bush G, Fink M, Petrides G et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;93(2):129–36. doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x.
28. Keefe RS, Harvey PD, Goldberg TE et al. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):108–15. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.024.
29. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L et al. 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 Psychiatr Scand.* 2000;101(4):323–9.
30. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1–100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.
31. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11–9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x.
32. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE et al. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis.* 1985;173(6):353–7. doi: 10.1097/00005053-198506000-00005.
33. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* 1989;154:672–6. doi: 10.1192/bjp.154.5.672.
34. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003;27(2):169–90. doi: 10.1016/s0145-2134(02)00541-0.
35. Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2023;121:110668. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110668.
36. Kim K, Jeon HJ, Myung W et al. Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *J Pers Med.* 2022;12(3):381. doi: 10.3390/jpm12030381.
37. Tampi RR, Young J, Hoq R et al. Psychotic disorders in late life: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019;9:2045125319882798. doi: 10.1177/2045125319882798.
38. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(3):235–246. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30001-X.
39. Luo Y, Li J, Jiang F et al. Autoimmune Encephalitis With Psychotic Manifestations and Cognitive Impairment Presenting as Schizophrenia: Case Report and Literature Review. *Front Psychiatry.* 2022;13:827138. doi: 10.3389/fpsy.2022.827138.
40. Zhilyaeva TV, Piatoikina AS, Rukavishnikov GV, Mazo GE. Interleukin-6 in schizophrenia is associated with negative symptoms, side effects of therapy and smoking: results of a pilot study. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2022;56(2):47–55. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-2-47-55. Russian.

Эффективность и безопасность антипсихотических препаратов с точки зрения психиатров: сравнительный анализ карипразина и рисперидона

Efficacy and safety profiles of antipsychotic drugs as viewed by psychiatrists: a comparative analysis of cariprazine and risperidone

doi: 10.17816/CP12049

Оригинальное исследование

Anton Gvozdetskii, Alla Dobrovolskaya,
Galina Prokopovich, Aleksandr Sofronov

*North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia*

Антон Гвоздецкий, Алла Добровольская,
Галина Прокопович, Александр Софронов

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

ABSTRACT

BACKGROUND: Physicians hold the belief that the treatment outcomes and the treatment strategy they eventually adopt is largely determined by the differences in medications. Despite numerous studies focusing on the decisionmaking processes of psychiatrists, including the choice of antipsychotics when prescribing pharmacotherapy, the impact of therapeutic drug profiling on physicians' decision-making remains poorly comprehended.

AIM: The aim of this study is to assess the quantitative differences in perceptions of antipsychotics by psychiatrists using cariprazine and risperidone as examples.

METHODS: A total of 79 psychiatrists were interviewed anonymously in St. Petersburg, Russia. The physicians documented the clinical advantages they perceived drugs to possess relative to one another, following a predetermined principle: $A > B$, $A = B$, $A < B$ (2-AC protocol). The comparison is based on eleven parameters that assess the effectiveness and safety of cariprazine or risperidone. It has been hypothesized that the pattern of responses (qualitative difference) and the degree of preference for each drug (quantitative difference) may not align with the data in the original meta-analyses.

RESULTS: The perception parameter exhibited a greater difference than anticipated ($\delta = 0.889$), while the threshold for differentiating between the drugs was lower ($\tau = 1.001$). The response pattern only aligned with theory by 44.37%. The dispersion of responses was associated with the length of work experience.

CONCLUSION: The perceived difference between the drugs significantly deviates from the theoretical data, both in terms of strength of perception and pattern (quantitative and qualitative differences).

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Врачи придерживаются мнения, что результаты лечения и стратегия лечения, которую они в конечном итоге принимают, в значительной степени определяются различиями в лекарственных препаратах.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные процессам принятия решений психиатрами, в том числе выбору антипсихотиков при назначении фармакотерапии, влияние терапевтического профилирования препаратов на принятие решений врачами остается малоизученным.

ЦЕЛЬ: Цель данного исследования — оценить количественные различия в восприятии антипсихотиков психиатрами на примере карипразина и рисперидона.

МЕТОДЫ: Опросили 79 врачей-психиатров в Санкт-Петербурге (Россия) с помощью слепого опросника. Врачи фиксировали клинические преимущества, которыми, по их мнению, обладают препараты по сравнению друг с другом, следуя заранее определенному принципу: $A > B$, $A = B$, $A < B$ (протокол 2-AC). Сравнение проводилось по одиннадцати параметрам, оценивающим эффективность и безопасность карипразина или рисперидона. Была выдвинута гипотеза, что паттерн ответов (качественные различия) и степень предпочтения каждого препарата (количественные различия) могут не совпадать с данными оригинальных метаанализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Параметр восприятия показал большую разницу, чем предполагалось ($\delta = 0,889$), в то время как порог различения препаратов оказался ниже ($\tau = 1,001$). Паттерн ответов соответствовал теоретическому только на 44,37%. Разброс ответов был связан со стажем работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Воспринимаемые различия между препаратами значительно отклоняются от теоретических данных как по силе восприятия, так и по паттерну (количественные и качественные различия).

Keywords: *schizophrenia; decision-making; medication prescribing; Thurstonian model; 2-AC protocol*

Ключевые слова: *шизофрения; принятие решений; назначение препарата; Терстоновская модель; 2-AC протокол*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — тяжелое психическое расстройство, бремя которого растет во всем мире [1]. Назначение антипсихотической терапии является основным медицинским вмешательством при данном расстройстве [2]. Традиционно антипсихотики подразделяются на первое и второе поколения. Объединяющим признаком антипсихотиков первого поколения является прямая блокада D2-дофаминовых рецепторов [3]. Создание клозапина и попытки воспроизведения его уникального рецепторного профиля позволили выделить второе поколение антипсихотиков [4], для которых характерно значительное сродство к другим рецепторам, таким как серотониновым 5-HT_{2A}, гистаминовым H₁ и другим [4–6]. В последнее время из второго поколения стали выделять подгруппу антипсихотиков (третье поколение), главная особенность которых — парциальный агонизм к D₂/D₃ рецепторам [3, 4, 6]. На момент написания настоящей статьи этим свойством обладают арипипразол, брекспипразол и карипразин.

Выбор конкретного антипсихотика для лечения является многокомпонентной задачей, так как необходимо учитывать не только проявления заболевания и сопутствующую патологию, но и фармакологический профиль препаратов [7]. Существует большое количество препаратов, каждый из которых характеризуется своим профилем терапевтической активности и безопасности [5, 8]. Однозначная рекомендация по выбору конкретного наименования — клозапина — существует только для случая резистентной формы шизофрении [9]. В современных клинических рекомендациях также нет единства в выборе поколения антипсихотиков [5, 10]. В целом, отсутствуют четкие критерии выбора конкретного препарата для лечения шизофрении [11].

Тем не менее на практике врачи регулярно принимают решение о назначении конкретного препарата. Считается, что выбор врача обусловлен двумя основными критериями: вероятность того, что препарат будет эффективен в борьбе с заболеванием (эффективность) и вероятность того, что в результате применения не возникнут побочные эффекты

(безопасность) [12–14]. Непосредственно на принятие решения влияют две системы: «система один» (интуитивная, автоматическая, основанная на опыте и аффекте) и «система два» (аналитическая, медленная, вербальная, логическая) [15, 16]. На сегодняшний день показана высокая роль бессознательного («система один») при принятии клинических решений [16]. Например, убежденность в эффективности и безопасности антипсихотиков второго поколения является более сильным аргументом при назначении препарата, нежели опровергающие ее данные [13]. На выбор поколения антипсихотика влияет стаж работы врача [17, 18], что косвенно подтверждает роль опыта при принятии решений. Таким образом, кроме эффективности и безопасности на принятие медицинских решений влияют разнообразные факторы, такие как, например, когнитивные искажения [19].

Несмотря на большое количество выполненных исследований, все еще существует необходимость в дальнейшем изучении процесса принятия решений. Нам не удалось найти ни одного исследования, в котором оценивались бы количественные различия в восприятии препаратов, и это стало причиной нашего решения провести настоящее исследование. Мы предполагали, что мнения психиатров не будут совпадать с эталонными различиями между препаратами, известными из метаанализов. Предпочтение, разумеется, будет отдано препарату с длительной историей применения, то есть рисперидону. Чтобы проверить эту гипотезу, были сформулированы статистические теории: а) структура ответов полностью совпадает со структурой исходных различий между препаратами; б) параметры количественной оценки восприятия и процесса принятия решений соответствуют исходным данным.

Отклонение этих статистических гипотез стало бы подтверждением наших исследовательских гипотез.

МЕТОДЫ

Формирование выборки

Объектом исследования являются субъективные оценки психиатров, работающих в государственной системе здравоохранения, относительно выбора антипсихотиков. Анкеты были распространены среди неограниченного числа психиатров. Требования к заполнению анкеты следующие:

- 1) наличие действующего документа, дающего право на оказание медицинской помощи в области психиатрии;
- 2) опыт применения карипразина для лечения шизофрении — более 5 пролеченных пациентов;
- 3) опыт применения рисперидона для лечения шизофрении — более 5 пролеченных пациентов.

Возврат заполненной анкеты являлся подтверждением согласия на участие в исследовании.

Отбор участников

Для набора участников в исследование применялась стратегия квотной выборки. В каждом государственном учреждении здравоохранения (3 психиатрической больницы, 2 психиатрических больницы с диспансером, 10 психоневрологических диспансеров) врачам-психиатрам предлагалась для заполнения анонимная анкета с вопросами. Место практической работы (амбулатория, дневной стационар, круглосуточный стационар) было квотной характеристикой. На каждую квоту предполагалось равное количество двух вариантов анкеты.

Поскольку анкетирование не требовало предоставления информации о пациенте, исследование было освобождено от этической экспертизы. Участникам была дана гарантия того, что будут предприняты все попытки обеспечить конфиденциальность ответов на вопросы анкеты. Административное принуждение исключалось при формировании выборки. Возвращение анонимной анкеты рассматривалось как свидетельство информированного согласия и добровольности участия в исследовании. Подход к проведению исследования соответствовал этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации.

Модель сравнения препаратов

Если свойства объектов могут быть описаны интервальными величинами, то разница по шкале измерения будет количественным показателем отличий. Однако этот вариант не подходит для случаев, когда инструменты измерения недоступны или связаны с оценочным суждением. Нарушение принципа эквидистантности приводит к несостоятельности прямого вычисления классических характеристик (суммарный балл, среднее арифметическое) и применения таких статистических моделей, как линейная регрессия, дисперсионный анализ и т. п. [20]. Для такого типа данных

естественным выбором является порядковая регрессия [21]. Детали по рейтинговой модели изложены в Приложении А (в Дополнительных файлах).

В описанной методике используется классический сенсометрический протокол 2-альтернативного принудительного выбора с опцией «нет различий» (2-АС) [22]. Этот протокол обычно используется для определения предпочтения продукта. В данном конкретном исследовании мы стремились оценить восприятие психиатрами выраженности конкретного атрибута препарата, основываясь на их индивидуальном профессиональном опыте.

Переменные

Для сравнения были выбраны препараты рисперидон и карипразин. Рисперидон — старейший антипсихотик второго поколения [4]. В свое время эксперты расценивали его как препарат выбора для лечения шизофрении [23]. Рисперидон занимал лидирующие позиции в рейтинге назначений препаратов [13], и в месте проведения данного исследования — Санкт-Петербурге — ситуация была аналогичной [24]. Кроме узнаваемости и широкой известности рисперидона, на выбор повлияло его использование в качестве препарата сравнения в исследованиях карипразина [25–27].

Карипразин — новый препарат среди антипсихотиков. Это частичный агонист дофаминовых рецепторов D3/D2 с преимущественным воздействием на D3-рецепторы. В основе создания препарата лежало несколько предположений: сродство к D2-рецепторам является обязательным, частичный агонизм или антагонизм к D3-рецепторам может улучшить когнитивные функции и снизить риск каталепсии, кроме того, препарат должен обладать большим сродством к D3-рецепторам [28]. Для карипразина показана эффективность в отношении основных симптомов шизофрении, в том числе при первом психотическом эпизоде, и хорошая переносимость [29–31]. Есть данные, свидетельствующие о высокой эффективности карипразина у пациентов с преобладающей негативной симптоматикой [25–27, 32].

Для построения модели сравнения препаратов использовались метаанализы М. Nuhn и соавт. [8] и Т. Pillinger и соавт. [33]. Исходными данными послужили результаты всех сетевых анализов: общее изменение симптомов, позитивные симптомы, негативные симптомы, депрессивные симптомы, все случаи

прекращения участия в исследовании до его окончания, увеличение массы тела, использование антипаркинсонических средств, акатизия, увеличение уровня пролактина, удлинение интервала QT, седация, антихолинергические побочные эффекты [8], рост показателей общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, глюкозы [33]. Использование поверхности под кривой кумулятивного ранжирования позволило выделить три позиции превосходства рисперидона, десять сопоставимых позиций и четыре позиции превосходства карипразина (3 – 10 – 4). Такое распределение результатов описывается теоретическими параметрами $\delta = 0,147$ и $\tau = 1,167$. Для обнаружения расчетных цифр потребовалось бы 928 ответов (мощность — 80%, доверительная вероятность — 95%).

Для снижения трудоемкости исследования рассматриваемые позиции были проанализированы на предмет их возможного исключения из анализа. Первой исключенной характеристикой стало общее изменение симптомов. Как правило, общий балл рассчитывается как сумма субшкал. Поскольку существует отдельная информация про негативные и позитивные симптомы, нет необходимости включения в анализ суммарного балла. Исключение прекращения участия в исследовании по любой причине связано с невозможностью оценки в клинической практике. Потребность в антипаркинсонической терапии не в полной мере отражала оценку возникновения паркинсонизма, поэтому была исключена. Исключение двух преимущественных характеристик для рисперидона и одной нейтральной характеристики привело к излишне оптимистичной разнице между препаратами (ряд 1 – 9 – 4, $\delta = 0,636$, $\tau = 1,436$, 54 наблюдения).

Также в эксперимент не включались показатели липопротеидов высокой, низкой плотности и триглицеридов по следующим причинам. Общий холестерин является композицией липопротеидов и обладает наилучшей стандартизацией при лабораторном исследовании по сравнению с другими липидами и липопротеидами [34]. Замена нескольких параметров одной общей переменной являлась способом упрощения модели. Кроме того, исключение лабораторного показателя ЛПНП, для которого показано преимущество карипразина, стало способом частично компенсировать исключение двух преимущественных характеристик рисперидона. Таким образом,

Таблица 1. Используемые характеристики карипразина и рисперидона в исследовании

Параметр	Среднее значение [95% ДИ]	Преимущество по результатам метаанализов
«+» Позитивные симптомы (ССР)	-0,30 [-0,46; -0,15]	Рisperидон
«+» Негативные симптомы (ССР)	-0,04 [-0,17; 0,08]	Нет разницы
«+» Депрессивные симптомы (ССР)	0,14 [-0,15; 0,43]	Нет разницы
«-» Увеличение массы (кг)	0,71 [-0,09; 1,51]	Нет разницы
«-» Акатизия (ОР)	0,79 [0,50; 1,37]	Нет разницы
«-» Подъем пролактина (нг/мл)	41,17 [34,63; 47,74]	Карипразин
«-» Удлинение интервала QT (мс)	6,22 [1,58; 11,01]	Карипразин
«-» Седация (ОР)	1,79 [1,14; 3,23]	Карипразин
«-» Антихолинергические эффекты (ОР)	0,91 [0,56; 1,54]	Нет разницы
«-» Холестерол (ССР)	0,15 [-0,02; 0,31]	Нет разницы
«-» Глюкоза (ССР)	-0,18 [-0,50; 0,14]	Нет разницы

Примечание: ССР — стандартизированная средняя разница, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, «+» — преимущество оценивалось по большей относительности выраженности эффекта, «-» — преимущество оценивалось по меньшей относительной выраженности эффекта.

для обнаружения разницы между ответами в последовательности «Рisperидон» — «Нет разницы» — «Карипразин» (1 – 7 – 3) потребовалось 79 наблюдений (δ — 0,517, τ — 1,372).

Кроме количественной разницы между препаратами (параметры δ и τ) возможно обнаружение качественных различий в восприятии. Количественная разница не отражает соответствие ответов исходному терапевтическому профилю препаратов. Поэтому качественная сторона восприятия оценивалась долей соответствия ответов респондентов исходно принятым преимуществам. В табл. 1 приведены исходные данные из приложений к метаанализам и принятые решения по каждому свойству препарата.

Вводная часть анкеты включала в себя вопросы, касающиеся стажа работы, места работы (амбулаторная служба, дневной стационар, круглосуточный стационар), назначения препаратов и количества пролеченных пациентов. Первый вопрос основной части касался непосредственного выбора между карипразином и рисперидоном в максимально неопределенных обстоятельствах. Во втором вопросе респондента просили попарно сравнить три фактора, которые наиболее важны при назначении лекарств: доступность и наличие льготного лекарственного обеспечения,

эффективность препарата и профиль побочных эффектов. Поскольку эти два вопроса являются предметом отдельного анализа, в данной работе они не используются. Для противодействия эффекту последовательности все анкеты были разделены на два варианта. В вопросах 1 и 3 первого варианта список ответов начинался с карипразина, а второго — с рисперидона. В вопросе 2 последовательность пар сравнения была зеркальной в каждом из вариантов. Данный подход соответствует требованиям, предъявляемым к протоколу 2-АС [35]. В Приложении Б приведен пример анкеты, которая предлагалась для заполнения.

Статистический анализ

Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывались средним (M). При необходимости приводились 95%-ные доверительные интервалы для вычисляемых параметров (lwr ; upr). Также вычислялись минимальное и максимальное значение ($|min$; $max|$).

Плановое количество респондентов рассчитывалось при помощи функции $twoACpwr$, а параметры дискриминации — функцией $twoAC^1$. Для учета

¹ Christensen R, Brockhoff P (2023). *sensR: Thurstonian Models for Sensory Discrimination*. R package version 1.5–3. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=sensR>.

повторных измерений количество необходимых ответов приравнивалось к количеству требуемых анкет. Описание протокола 2-АС и его технической реализации дано в публикации разработчика библиотеки *sensR* [22]. Соответствие паттерна ответов результатам метаанализа выполнялось при помощи библиотеки *opa*², предназначенной для проверки соответствия наблюдаемой структуры ответов гипотетическому распределению [36]. Производились расчеты процента корректной классификации (РСС) и коэффициента случайности результата (*c-value*). Для определения относительной разницы в ответах [37] использовалось вычисление мультиномиального распределения с 95%-ным доверительным интервалом функцией *MultinomCI*³. Ассоциация между переменными оценивалась порядковой регрессией⁴. Сила ассоциации между переменными представлялась в виде отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала (*odds [lwr; upr]*). Все расчеты производились на языке программирования Rv4.2.3⁵.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего опросили 79 врачей-психиатров. Средний стаж работы по специальности составил 11,0 (9,4, 12,7) лет, наименьший — 2 года, наибольший — 40 лет. Продолжительность использования карипразина варьировалась от 5 до 48 месяцев, рисперидона — от 11 до 264 месяцев. Субъективная оценка количества пролеченных пациентов карипразином равна 10,5 (8,6, 12,5), рисперидоном — 360,1 (95,3, 624,9). Распределение врачей в зависимости от их рабочего места было следующим: амбулатория — 34,1%, дневной стационар — 32,9%, круглосуточный стационар — 32,9%.

В табл. 2 приведено распределение ответов на вопросы по восприятию клинической разницы между препаратами. При анализе соответствия паттерна ответов респондентов гипотетической модели установлено, что только 44,37% ($c < 0,001$) соответствовали гипотезе.

При анализе профиля ответов было обнаружено, что большинство респондентов считают рисперидон (0,57 (0,43; 0,72)) более эффективным с точки зрения устранения позитивных симптомов. Однако это не отличалось от доли тех, кто сообщил о сопоставимом антипсихотическом эффекте между препаратами (0,42 (0,28; 0,57)). Преимущество карипразина в подавляющем большинстве случаев наблюдалось в отношении его влияния на негативные (0,94 (0,89; 0,99)) и депрессивные (0,72 (0,61; 0,84)) симптомы. Карипразин также был оценен как более безопасный, чем рисперидон, в отношении риска следующих побочных эффектов: седативный эффект (0,77 (0,67; 0,88)), увеличение веса (0,82 (0,73; 0,92)) и повышение уровня пролактина (0,77 (0,67; 0,88)). Риск антихолинергических побочных эффектов (0,70 (0,58; 0,83)), удлинения интервала QT (0,86 (0,78; 0,95)), повышения уровня глюкозы (0,76 (0,66; 0,88)) и холестеринемии (0,82 (0,73; 0,92)) был оценен как сопоставимый между препаратами. Большинство респондентов оценили риск развития акатизии как сопоставимый (0,42 (0,27; 0,58)), но это мало чем отличалось от доли тех, кто считал карипразин более безопасным (0,27 (0,11; 0,43)).

При расчете параметров восприятия были получены следующие результаты: $\delta = 0,889$ (0,774, 1,004), $\tau = 1,001$. Полученный индекс дискриминации больше расчетного, их доверительные интервалы не пересекаются (приорное значение — 0,517 (0,404, 0,630)). Граница категории «Нет разницы» меньше расчетной (приорное $\tau = 1,372$). Результаты указывают на статистически значимую разницу между гипотезой и эмпирическими данными. На рис. 1 приведены индексы дискриминации гипотезы и полученного результата.

Кроме того, была выполнена проверка гипотезы влияния стажа работы на восприятие разницы в препаратах. Добавление возраста в качестве ковариаты улучшило характеристики модели (AIC 1622,97 против 1624,94). Параметр стажа работы преодолел классический порог статистической значимости (0,01 [0,00; 0,02], $p=0,047$). Также произошла коррекция

² Beechey T. (2023). *Opa: An implementation of ordinal pattern analysis*. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=opa>.

³ Signorell A. (2023) *DescTools: Tools for Descriptive Statistics*. R package version 0.99.48.; 2023. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=DescTools>.

⁴ Christensen RHB. (2023). *Ordinal - Regression Models for Ordinal Data*. R package version 2022.11-16.; 2022. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=ordinal>.

⁵ R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online: <https://www.R-project.org/>.

Таблица 2. Распределение ответов на вопросы восприятия разницы препаратов.

Параметр	Рisperидон (доля, [95% ДИ])	Нет разницы (доля, [95% ДИ])	Карипразин (доля, [95% ДИ])	Преимущество по результатам метаанализа	Преимущество по результатам опроса
«+» Позитивные симптомы	0,57 (0,43; 0,72), n=45	0,42 (0,28; 0,57), n=33	0,01 (0,00; 0,17), n=1	Рisperидон	Рisperидон
«+» Негативные симптомы	0,01 (0,00; 0,06), n=1	0,05 (0,00; 0,10), n=4	0,94 (0,89; 0,99), n=74	Нет разницы	Карипразин
«+» Депрессивные симптомы	0,04 (0,00; 0,16), n=3	0,24 (0,13; 0,36), n=19	0,72 (0,61; 0,84), n=57	Нет разницы	Карипразин
«-» Акатизия	0,32 (0,16; 0,48), n=25	0,42 (0,27; 0,58), n=33	0,27 (0,11; 0,43), n=21	Нет разницы	Нет разницы
«-» Антихолинергические симптомы	0,03 (0,00; 0,16), n=2	0,70 (0,58; 0,83), n=55	0,28 (0,16; 0,41), n=22	Нет разницы	Нет разницы
«-» Седация	0,00 (0,00; 0,11), n=0	0,23 (0,13; 0,34), n=18	0,77 (0,67; 0,88), n=61	Карипразин	Карипразин
«-» Набор массы	0,01 (0,00; 0,11), n=1	0,16 (0,08; 0,26), n=13	0,82 (0,73; 0,92), n=65	Нет разницы	Карипразин
«-» Удлинение интервала QT	0,00 (0,00; 0,09), n=0	0,86 (0,78; 0,95), n=68	0,14 (0,06; 0,23), n=11	Карипразин	Нет разницы
«-» Увеличение пролактина	0,00 (0,00; 0,11), n=0	0,23 (0,13; 0,34), n=18	0,77 (0,67; 0,88), n=61	Карипразин	Карипразин
«-» Увеличение глюкозы	0,01 (0,00; 0,13), n=1	0,76 (0,66; 0,88), n=60	0,23 (0,13; 0,35), n=18	Нет разницы	Нет разницы
«-» Увеличение холестерина	0,00 (0,00; 0,10), n=0	0,82 (0,73; 0,92), n=65	0,18 (0,09; 0,28), n=14	Нет разницы	Нет разницы

Примечание: n — количество наблюдений, ДИ — доверительный интервал, «+» — преимущество оценивалось по большей относительной выраженности эффекта, «-» — преимущество оценивалось по меньшей относительной выраженности эффекта.

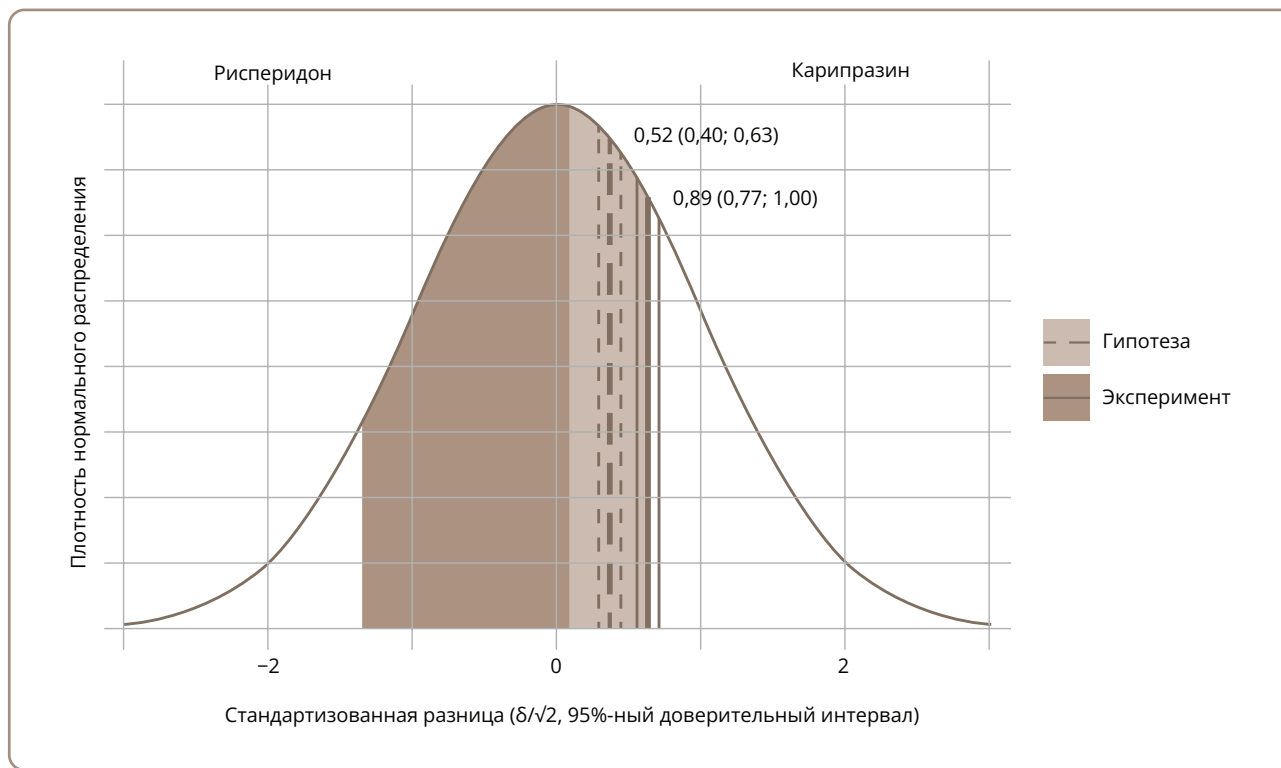


Рисунок 1. Стандартизованное распределение разницы между препаратами.

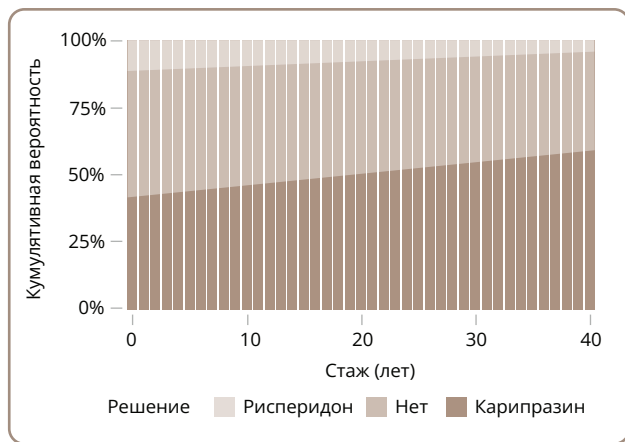


Рисунок 2. Вероятность ответа в зависимости от стажа работы.

параметра δ в сторону небольшого уменьшения (0,725). На рис. 2 отражена взаимосвязь стажа работы и вероятности применения карипразина: при увеличении стажа работы эта вероятность растёт, тогда как доля ответов «Нет разницы» и «Рисперидон» снижается. Ассоциации между соответствием индивидуального паттерна ответов гипотетической модели и стажем работы обнаружено не было ($p=0,870$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью этого исследования была оценка количественных различий в восприятии психиатрами эффективности и безопасности различных антипсихотических препаратов. Применение протокола 2-АС позволило количественно оценить разницу в восприятии препаратов и сравнить ее с эталонной разницей. В качестве эталона были взяты данные метаанализов, по результатам которых были высчитаны базовые значения параметров дискриминации и принятия решения: $\delta = 0,517$, $\tau = 1,372$. По данным анкетирования параметры имели следующие значения: $\delta = 0,889$, $\tau = 1,001$. Также оценивалась качественная сторона восприятия. Полное совпадение структуры ответов данным метаанализов эквивалентно 100% РСС. Наблюдаемое значение 44,37% указывает на несоответствие структуры восприятия врачей-психиатров объективным данным. Таким образом, первая часть гипотезы исследования была подтверждена. Что касается смещения восприятия в пользу рисперидона, то гипотеза не подтвердилась.

Ежедневно врачи принимают решения, последствия которых влияют на жизнь пациентов и общества в целом [38]. Даже в условиях значительной неопределенности врач способен прогнозировать

последствия и находить решения. Цена такой способности — когнитивные искажения и ошибки, которые могут негативно повлиять на конечный результат [19]. По этой причине необходимо внедрение систем поддержки принятия решений, задача которых — минимизация количества ошибочных решений [12]. Функционирование таких систем зависит от заложенной разработчиками информации и алгоритмов. Например, легко реализовать систему выбора препарата при лечении делирия с удлинением интервала QT [39]. Значительно сложнее объективизировать рейтинг антипсихотиков [40].

Создание индекса персонального выбора антипсихотика [40] было одной из попыток составить подобный рейтинг на основе профилей терапевтической активности в исследованиях препаратов методом экспертных оценок. Составление подобного рейтинга на основе численных характеристик возможно на базе крупных метаанализов [8, 33]. Однако данные исследования не учитывают восприятие терапевтической эффективности как врачей, так и пациентов. Известно, что пациенты предпочли бы препараты, меньше всего вызывающие чувство усталости и проблемы с памятью [41]. Также была показана разница подходов к выбору препаратов врачами и пациентами [42], что, на наш взгляд, связано с восприятием собственно проблемы заболевания и путей борьбы с ним.

Восприятие терапевтических свойств препаратов является частным случаем этой общей проблемы. И от исходной информации зависят как предположения, так и принимаемые решения. Это продемонстрировано на примере выполненного исследования. Авторы метаанализа [8] намеренно исключили исследования, посвященные терапевтическому эффекту препаратов у пациентов с преобладающими или заметными негативными симптомами, так как это предмет отдельного исследования [43]. По этой причине в исходной гипотезе предполагалось отсутствие различий между рисперидоном и карипразином по эффективности воздействия на негативную симптоматику. Однако в восприятии врачей очевидна существенная разница между карипразином и рисперидоном в отношении воздействия на негативную симптоматику, так как в практике нет специфического разделения пациентов на подгруппы.

С депрессивной симптоматикой, вероятно, ситуация похожая. Ожидаемая разница между карипразином

и рисперидоном по воздействию на симптомы депрессии была невелика (0,14 (-0,15; 0,43)) [8], хотя на практике она воспринимается как сильная. Полученный результат может быть объяснен тем, что общая оценка складывается из множества факторов. Например, негативные симптомы и симптомы депрессии разделить затруднительно [44, 45]; поэтому нельзя исключить, что отраженный в опыте врачей антидепрессивный эффект мог быть связан с изменением выраженности негативной симптоматики. Следует отметить, что исходные данные касаются только депрессивных симптомов в структуре психотического эпизода, тогда как депрессия при шизофрении является более сложным явлением [46].

Это также может объяснить разницу в оценке интервала QT и наборе массы тела, а не реальных клинических эффектов. Известно, что на карипразине по сравнению с плацебо отмечена тенденция к сокращению интервала QT на -1,45 (-6,20; 3,20) мс, тогда как на рисперидоне доказан эффект увеличения интервала на 4,77 (2,68; 6,87) мс [8]. Однако эти результаты указывают на статистическую разницу, которая может не совпадать с практической значимостью [52]. На наш взгляд, если врачи не замечали критических осложнений при терапии препаратами, то они могли не обратить внимание и на разницу между карипразином и рисперидоном, несмотря на сравнительную безопасность карипразина по этому параметру. Тем не менее, схожая структура различий по критерию набора массы воспринимается иначе. На карипразине среднее увеличение массы тела составило менее одного килограмма (0,73 (-0,06; 1,52)), что сопоставимо с плацебо. На рисперидоне зафиксировано увеличение массы тела более чем на килограмм (1,44 (1,05; 1,83)). Казалось бы, вывод должен быть такой же, как при оценке сердечной деятельности, но набор массы тела беспокоит пациентов [41, 42], и они, скорее всего, обращают внимание на эту проблему в своих жалобах. С другой стороны, врачи также обеспокоены риском увеличения массы тела у пациентов [42]. Это может послужить объяснением того, почему статистически незначимая разница между карипразином и рисперидоном (0,71, (-0,09; 1,51) кг) воспринимается как преимущество карипразина.

Наконец, необходимы пояснения по поводу ассоциации стажа работы с индексом дискриминации.

Мы ожидали, что больший стаж работы врача должен был связан с увеличением количества ответов «рисперидон» по параметрам, которые не являются преимущественными для рисперидона. Гипотеза основывалась на предпочтении антипсихотиков первого поколения врачами с большим стажем работы [17, 18]. По аналогии, более «старый» препарат — рисперидон, воспринимался бы более предпочтительным, однако гипотеза не подтвердилась. На наш взгляд, оценка эффективности и безопасности не равна принятию решения по выбору препарата. Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления причин и механизмов влияния стажа работы на восприятие разницы между препаратами.

Ограничения

Во-первых, исследование ограничивалось субъективным выбором исходных параметров для создания модели. Модель базировалась на результатах двух сетевых метаанализов и не включала в себя все терапевтические свойства препаратов. Кроме того, при упрощении исследовательской модели не удалось равномерно исключить преимущества для препаратов. Поэтому набор тестируемых параметров нельзя признать идеально сбалансированным. Во-вторых, местом проведения. Все врачи-респонденты являлись сотрудниками государственных учреждений Санкт-Петербурга. Мы полагаем, что в других городах и регионах России результат может отличаться от полученного. В-третьих, результаты проведенного исследования нельзя рассматривать как руководство к тому или иному действию в клинической практике. В-четвертых, по результатам нельзя судить о терапевтических свойствах препаратов, так как целью исследования была оценка восприятия врачей-психиатров, а не оценка лекарственных препаратов в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насколько нам известно, текущее исследование является первым, в котором параметризуются характеристики безопасности и эффективности с использованием сенсометрической теории. Впервые была выявлена количественная разница в восприятии терапевтических свойств нейролептиков на примерах карипразина и рисперидона. Клиницисты обычно воспринимают различия между лекарственными

средствами, и эти различия более резкие, чем ожидалось. Характер воспринимаемых различий не полностью согласуется с результатами клинических испытаний. Этот результат может быть учтен при обновлении клинических рекомендаций и дальнейшей разработке систем поддержки принятия решений.

История публикации

Статья поступила: 30.06.2023

Статья принята: 04.12.2023

Публикация: 14.12.2023

Вклад авторов: Алла Добровольская, Александр Софронов: разработка дизайна исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Галина Прокопович: разработка анкеты получение данных для анализа; Антон Гвоздецкий: анализ данных, написание рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в исследование и статью, а также прочитали и одобрили окончательный вариант перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные файлы

Дополнительные материалы к этой статье можно найти в онлайн-версии по адресу doi:

Приложение А: 10.17816/CP12049-115496

Приложение В: 10.17816/CP12049-145162

Цитировать:

Гвоздецкий А.Н., Добровольская А.Е., Прокопович Г.А., Софронов А.Г. Эффективность и безопасность антипсихотических препаратов с точки зрения психиатров: сравнительный анализ карипразина и рisperидона // Consortium Psychiatricum. Т.4, №4. CP12049. doi: 10.17816/CP12049

Сведения об авторах

***Антон Николаевич Гвоздецкий**, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>; RSCI: 4430-6841, Scopus AuthorID: 55933857400
E-mail: gvozdetskiy_AN@hotmail.com

Алла Евгеньевна Добровольская, к.м.н., доцент, кафедра психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3582-6078>, RSCI: 4423-4454, Scopus AuthorID: 57202999908

Галина Анатольевна Прокопович, к.м.н., доцент, кафедра психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>, RSCI: 5985-3715, Scopus AuthorID: 57203003009

Александр Генрихович Софронов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университета им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6339-0198>, RSCI: 4846-6528, Scopus AuthorID: 57202998979

* автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203. doi: 10.1093/schbul/sby058
2. Remington G, Addington D, Honer W, et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2017;62(9):604-616. doi: 10.1177/0706743717720448
3. Petrova NN, Sofronov AG. Antipsychotics: from first to third generation. *Pharmacy Formulas.* 2020;2(4):82-89. doi: 10.17816/phf55260
4. Millan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, Ove Ögren S. Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology.* 2015;25(5):599-656. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.01.016
5. Faden J. How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia? Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019;20(18):2195-2199. doi: 10.1080/14656566.2019.1674284
6. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology.* 2020;172:107704. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704
7. Kostyuk GP, Reznik AM, Khannanova AN. Comparative analysis of pharmacotherapy sections of national clinical guidelines for diagnosis and therapy of schizophrenia. *Social and clinical psychiatry.* 2015;25(1):87-97.
8. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. 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. *The Lancet.* 2019;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
9. Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, et al. Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in schizophrenia: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research.* 2021;236:142-155. doi: 10.1016/j.schres.2021.07.040
10. Hui CLM, Lam BST, Lee EHM, et al. A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics

- treatment in first- and multi-episode schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2019;31(5):441-459. doi: 10.1080/09540261.2019.1613965
11. Rogozina MA, Podvigin SN, Azarova AM, Nemyh LS. Peculiarities of hospital treatment of patients with paranoid schizophrenia. *Medical scientific bulletin of central chernozemye*. 2019;(76):3-7.
 12. Baysari MT, Westbrook J, Braithwaite J, Day RO. The role of computerized decision support in reducing errors in selecting medicines for prescription: Narrative review. *Drug Safety*. 2011;34(4):289-298. doi: 10.2165/11588200-000000000-00000
 13. Jauhar S, Guloksuz S, Andlauer O, et al. Choice of antipsychotic treatment by european psychiatry trainees: are decisions based on evidence? *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):1-8. doi: 10.1186/1471-244X-12-27
 14. Touchette DR, Gor D, Sharma D, et al. Psychiatrist and psychiatric pharmacists beliefs and preferences for atypical antipsychotic treatments in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021;34(1):78-88. doi: 10.1177/0897190019854566
 15. Djulbegovic B, Hozo I, Beckstead J, et al. Dual processing model of medical decision-making. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012;12(1):94. doi: 10.1186/1472-6947-12-94
 16. Roberts R, Neasham A, Lambrinudi C, Khan A. A thematic analysis assessing clinical decision-making in antipsychotic prescribing for schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):290. doi: 10.1186/s12888-018-1872-y
 17. Hamann J, Langer B, Leucht S, et al. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *AJP*. 2004;161(7):1301-1304. doi: 10.1176/appi.ajp.161.7.1301
 18. Mai Y-C, He X-L, Liu X-B, et al. An analysis of medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. 2005;9(28):34-35.
 19. Farhadi N, Ezati M, Shojaie AA, et al. Cognitive errors associated with medical decision-making: A systematic review. *CPR*. 2022;1(1):28-49. doi: 10.32598/cpr.1.1.69.1
 20. Liddell TM, Kruschke JK. Analyzing ordinal data with metric models: What could possibly go wrong? *Journal of Experimental Social Psychology*. 2018;79:328-348. doi: 10.1016/j.jesp.2018.08.009
 21. Bürkner PC, Vuorre M. Ordinal regression models in psychology: A tutorial. 2019;2(1):77-101. doi:10.1177/2515245918823199
 22. Christensen RHB, Lee HS, Brockhoff PB. Estimation of the Thurstonian model for the 2-AC protocol. *Food Quality and Preference*. 2012;24(1):119-128. doi: 10.1016/j.foodqual.2011.10.005
 23. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: Methods, commentary, and summary. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64 Suppl 12:5-19.
 24. Sofronov AG, Spikina AA, Parfyonov YuA, Savelyev AP. Dynamics of antipsychotic prescriptions in st.petersburg in 2006-2011. *Social and clinical psychiatry*. 2012;22(4):63-68.
 25. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0
 26. Németh B, Bendes R, Nagy B, et al. Cost-utility analysis of cariprazine compared to risperidone among patients with negative symptoms of schizophrenia. *Health Policy and Technology*. 2019;8(1):84-91. doi: 10.1016/j.hlpt.2019.01.004
 27. Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophrenia Research*. 2019;204:282-288. doi: 10.1016/j.schres.2018.08.020
 28. Ágai-Csogor É, Domány G, Nógrádi K, et al. Discovery of cariprazine (RGH-188): A novel antipsychotic acting on dopamine D3/D2 receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012;22(10):3437-3440. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.104
 29. Corponi F, Serretti A, Montgomery S, Fabbri C. Cariprazine specificity profile in the treatment of acute schizophrenia: A meta-analysis and meta-regression of randomized-controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*. 2017;32(6):309-318. doi: 10.1097/YIC.0000000000000189
 30. Fagiolini A, Alcalá JÁ, Aubel T, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an international panel. *Annals of General Psychiatry*. 2020;19(1):55. doi: 10.1186/s12991-020-00305-3
 31. Laszlovszky I, Barabássy Á, Németh G. Cariprazine, a broad-spectrum antipsychotic for the treatment of schizophrenia: Pharmacology, efficacy, and safety. *Advances in Therapy*. 2021;38(7):3652-3673. doi: 10.1007/s12325-021-01797-5
 32. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *European Psychiatry*. 2019;58:1-9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
 33. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X
 34. Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, et al. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Laboratory Medicine*. 2008;39(8):481-490. doi: 10.1309/6UL9RHJH1JFFU4PY
 35. Yang Q, Ng ML. Paired comparison/directional difference test/2- alternative forced choice (2-AFC) test, simple difference test/ same-different test. In: *Discrimination Testing in Sensory Science*. Elsevier; 2017:109-134. doi: 10.1016/B978-0-08-101009-9.00005-8
 36. Grice JW. Observation oriented modeling: Preparing students for research in the 21 century. *Comprehensive Psychology*. 2014;3:05.08.IT.3.3. doi: 10.2466/05.08.IT.3.3
 37. May WL, Johnson WD. Constructing two-sided simultaneous confidence intervals for multinomial proportions for small counts in a large number of cells. *Journal of Statistical Software*. 2000;5(6). doi: 10.18637/jss.v005.i06
 38. Masic I. Medical decision making. *Acta Informatica Medica*. 2022;30(3):230. doi: 10.5455/aim.2022.30.230-235
 39. Kurisu K, Yoshiuchi K. Comparison of antipsychotics for the treatment of patients with delirium and QTC interval prolongation: A clinical decision analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12. doi: 10.3389/fpsy.2021.609678

40. Dijk F van, Wit I de, Blankers M, et al. The personal antipsychotic choice index. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(3):89-99. doi: 10.1055/s-0043-116854
 41. McCrone P, Mosweu I, Yi D, et al. Patient preferences for antipsychotic drug side effects: A discrete choice experiment. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2021;2(1):sgab046. doi: 10.1093/schizbullopen/sgab046
 42. Yeo V, Dowsey M, Alguera-Lara V, et al. Antipsychotic choice: Understanding shared decision-making among doctors and patients. *Journal of Mental Health*. 2021;30(1):66-73. doi: 10.1080/09638237.2019.1630719
 43. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2018;268(7):625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3
 44. 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
 45. Meiseberg J, Moritz S. Biases in diagnostic terminology: Clinicians choose different symptom labels depending on whether the same case is framed as depression or schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2020;222:444-449. doi: 10.1016/j.schres.2020.03.050
 46. Mosolov SN. Diagnosis and treatment depression in schizophrenia. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(2):29-42. doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-2-29-42
 47. Grijbovski AM, Gvozdeckii AN. Interpretation of and alternatives to p-values in biomedical sciences. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(3):67-76. doi: 10.17816/humeco97249
-

Влияние когнитивной импульсивности у больных алкогольной зависимостью на продолжительность ремиссии

The effects of cognitive impulsivity on the duration of remission in alcohol-dependent patients

doi: 10.17816/CP13627

Оригинальное исследование

Stanislav Galkin

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Станислав Галкин

НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Cognitive impulsivity manifesting in impaired inhibitory control and decision-making impulsivity is observed both in alcohol-dependent and substance-dependent individuals and may affect the ability to maintain long-term (persistent) remission.

AIM: To evaluate the effects of cognitive parameters of impulsivity on the duration of remission in alcohol-dependent patients.

METHODS: The study included 83 patients with alcohol dependence and 51 mentally healthy study subjects as the control group. The distribution of patients by duration of remission was based on the DSM-5 criteria. Patients were divided into two groups according to the duration of their most recent remission: patients with early remission ($n=48$) and patients with sustained remission ($n=35$). Impulsivity was assessed using the Go/No-Go task, which included a response inhibition component (inhibitory control). Choice impulsivity was assessed using two cognitive tests that encompass its separate components: decision-making under risk (Cambridge Gambling Task, CGT), and decision making under uncertainty (Iowa Gambling Task, IGT).

RESULTS: The study groups (patients and the controls) differed significantly in all domains of impulsivity: decision making under risk [GT: decision making quality ($H(2, N=134)=30.233, p < 0.001$) and decision-making time ($H(2, N=134)=18.433, p < 0.001$)] and decision making under uncertainty [IGT: selecting cards from “losing” decks ($H(2, N=134)=9.291, p=0.009$)]. The group of patients with sustained alcohol remission was characterized by longer decision times in CGT compared to the group of patients with early remission ($z=2.398, p=0.049$). Decision quality in CGT ($z=0.673, p=0.999$) and IGT scores ($z=1.202, p=0.687$) were not statistically significantly different between the groups of patients with sustained and early remission from alcohol dependence. The assessment of impulsive actions showed that the study groups were significantly different in terms of their ability to suppress their dominant behavioral response when performing the GNG task [false presses when seeing the “No-Go” signal ($H(2, N=134)=28.851, p < 0.001$)]. The group of patients in sustained remission from alcohol dependence was characterized by better suppression of the behavioral response to the “No-Go” signal relative to the patients in early remission [$H(2, N=134)=2.743, p=0.044$]. The regression analysis showed that the decision-making quality

($t=2.507, p=0.049$) and decision-making time ($t=3.237, p=0.031$) and the number of false presses when seeing the “No-Go” signal in the GNC task had a statistically significant impact on the duration of remission ($t=3.091, p=0.043$).

CONCLUSION: The results of this study indicate that impaired decision-making processes and the ability to inhibit the dominant behavioral response have a significant impact on the ability of alcohol-dependent patients to maintain long-term remission.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Когнитивная импульсивность, проявляющаяся в импульсивности принятия решений и нарушении ингибиторного контроля, отмечается как у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем, так и у больных с зависимостью от алкоголя и других психоактивных веществ, и может влиять на способность поддерживать длительную (стойкую) ремиссию.

ЦЕЛЬ: Оценить влияние когнитивных показателей импульсивности на продолжительность ремиссии больных алкогольной зависимостью.

МЕТОДЫ: В исследовании приняли участие 83 пациента с алкогольной зависимостью и 51 психически здоровый испытуемый в качестве группы контроля. Распределение пациентов по длительности ремиссии было основано на критериях DSM-5. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности последней ремиссии: пациенты с неустойчивой ремиссией ($n=48$) и пациенты с устойчивой ремиссией ($n=35$). Импульсивное действие оценивалось с помощью задачи Go/No-Go, которая охватывает компонент торможения реакции (ингибиторный контроль). Оценка импульсивности выбора проводилась с помощью двух когнитивных тестов, которые охватывают ее отдельные компоненты: принятие решений в условиях риска («Кембриджская игровая задача»), и принятие решений в условиях неопределенности («Игровая задача Айова»).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Исследуемые группы (пациенты и контроль) имели значительные различия по всем доменам импульсивного выбора: принятие решений в условиях риска [CGT: качество принятия решений ($H(2, N=134)=30,233, p<0,001$) и время принятия решений ($H(2, N=134)=18,433, p<0,001$)] и принятие решений в условиях неопределенности [IGT: выбор карт из «проигрышных» колод ($H(2, N=134)=9,291, p=0,009$)]. Группа пациентов с устойчивой алкогольной ремиссией характеризовалась большим временем принятия решений в CGT по сравнению с группой пациентов с неустойчивой ремиссией ($z=2,398, p=0,049$). Качество принятия решений в CGT ($z=0,673, p=0,999$) и результаты IGT ($z=1,202, p=0,687$) между группами пациентов с устойчивой и неустойчивой алкогольной ремиссией статистически значимо не различались. При оценке импульсивного действия обнаружено, что исследуемые группы значительно различались по своей способности подавлять доминирующую поведенческую реакцию при выполнении задачи GNG [ложные нажатия при сигнале «No-Go» ($H(2, N=134)=28,851, p<0,001$)]. Группа пациентов с устойчивой алкогольной ремиссией характеризовалась лучшим подавлением поведенческой реакции на сигнал «No-Go» относительно пациентов с неустойчивой ремиссией [$H(2, N=134)=2,743, p=0,044$]. Результаты регрессионного анализа показали, что качество принятия решений ($t=2,507, p=0,049$), время принятия решений ($t=3,237, p=0,031$) и количество ложных нажатий при появлении сигнала «No-Go» в задаче GNG оказывали статистически значимое влияние на продолжительность ремиссии у пациентов ($t=3,091, p=0,043$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Результаты исследования показывают, что нарушение процессов принятия решений и способности подавлять доминирующую поведенческую реакцию оказывают существенное влияние на способность больных алкоголизмом поддерживать длительную ремиссию.

Keywords: *decision making; response inhibition; alcohol dependence; remission*

Ключевые слова: *принятие решений; торможение реакции; алкогольная зависимость; ремиссия*

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная зависимость является хроническим, часто рецидивирующим психическим расстройством, связанным со специфическими изменениями в функционировании головного мозга [1, 2]. Считается, что в основе зависимости лежит дисбаланс между принятием решений, связанных с вознаграждением, и процессами исполнительного контроля [3]. Нарушение ингибиторного контроля, как одного из главных доменов исполнительного функционирования, и импульсивность принятия решений отмечаются как у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем, так и у больных с зависимостью от алкоголя и других психоактивных веществ [4–6], а также могут влиять на способность поддерживать длительную (стойкую) ремиссию [6, 7].

Когнитивная импульсивность (КИ) представляет собой сложный и многоуровневый процесс. Она ассоциируется с готовностью совершить быстрый, плохо обдуманый выбор и предполагает низкую способность терпеть задержку в реализации желания. КИ предполагает наличие трудностей, связанных с контролем своего поведения в ситуации выбора из двух и более альтернатив [8]. Таким образом, в модели когнитивной импульсивности лежат два домена: импульсивный выбор и импульсивное действие.

Импульсивный выбор обусловлен импульсивным принятием решений, связанных с вознаграждением, повышенным риском и предпочтением меньших немедленных вознаграждений перед более крупными, но отсроченными вознаграждениями [9]. Для оценки меры импульсивного выбора используют компьютеризированные задачи по азартным играм, такие как: «Игровая задача Айова» (IGT) [10], изучающая принятие решений в условиях неопределенности; и «Кембриджская игровая задача» (CGT) [11], изучающая принятие решений в условиях риска. Накопленные данные свидетельствуют о том, что, хотя задачи импульсивного выбора измеряют стабильную во времени способность принимать решения, разные задачи охватывают разные домены когнитивных функций [12].

Импульсивное действие связано с дефицитом торможения быстрого ответа на стимул [13]. Обычно его измеряют с помощью задач «Стоп-сигнал» (SST) [14], включающих отмену уже инициированной двигательной реакции (т.е. отмену действия), и/или задачи

«Go/No-Go» (GNG) [15], требующей подавления доминирующей поведенческой реакции (т.е. торможения действия). В большинстве исследований в литературе использовались задачи SST и GNG как взаимозаменяемые альтернативы, измеряющие один и тот же латентный процесс (т.е. торможение реакции).

Импульсивный выбор и импульсивное действие являются одними из наиболее заметных и распространенных когнитивных нарушений у лиц, зависимых от алкоголя. Множество исследований показывают, что алкогольная зависимость характеризуется недостаточным ингибиторным контролем [16, 17] и затрудненным принятием решений [18, 19]. Кроме того, когнитивные нарушения часто ассоциируются с отрицательными результатами лечения [6, 17, 20].

Исходя из вышесказанного, можно определить следующую гипотезу исследования: когнитивная импульсивность препятствует достижению длительной (стойкой) терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью.

Цель исследования: оценить влияние когнитивных показателей импульсивности на продолжительность ремиссии больных алкогольной зависимостью.

МЕТОДЫ

Дизайн

Автором проведено наблюдательное натуралистическое поперечное исследование.

Правовой и этический контроль за проведением исследования

Исследование было проведено с соблюдением всех принципов Хельсинкской декларации 1964 г. с поправками, установленными в 1975–2013 гг. Одобрено Локальным биоэтическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Все обследуемые пациенты, а также лица из группы контроля дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Формирование выборки и отбор участников

Отбор пациентов осуществляли на базе клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского национального исследовательского медицинского центра

Российской академии наук. В исследовании приняло участие 83 пациента, 66 мужчин и 17 женщин (медиана возраста и межквартильный диапазон Me [Q1; Q3]=45 [40; 52] лет) с установленным клиническим диагнозом «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости» (F10.2 по критериям МКБ-10). Исследование (интервьюирование) пациентов было проведено на 3–5 день поступления в стационар (с целью купирования алкогольного абстинентного синдрома, психологической коррекции и реабилитации) после детоксикации.

Критерии включения: установленный диагноз алкогольной зависимости по МКБ-10; добровольное согласие на участие в исследовании; возраст в диапазоне от 20 до 60 лет.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; деменция; умственная отсталость; черепно-мозговые травмы с потерей сознания более чем на 30 минут; использование препаратов, влияющих на импульсивность (например, нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины).

Диагностика текущего психического состояния осуществлялась психиатрами клиническим методом, диагноз устанавливался с использованием диагностических критериев МКБ-10. Дополнительно применялась специально разработанная для данного исследования анкета, которая включала в себя следующие сведения: возраст первой пробы алкоголя; возраст начала систематического употребления алкоголя; количество госпитализаций в наркологические учреждения; длительность заболевания; длительность последней ремиссии.

Кроме того, собирались социально-демографические сведения: возраст, пол и уровень образования.

Пациенты были распределены на две группы — с устойчивой и неустойчивой ремиссией в анамнезе до настоящего обострения заболевания. Распределение пациентов на группы по длительности ремиссии было основано на критериях DSM-5. В DSM-5 (2013) в классе «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя» выделяют неустойчивую ремиссию, когда ни один из признаков расстройств, связанных с потреблением алкоголя, не отмечается в течение как минимум 3-х мес. (но менее 12 мес.), и устойчивую ремиссию, когда в течение 12 мес., или дольше, нет критериев расстройства [21].

В качестве группы контроля обследован 51 психически здоровый испытуемый: 37 мужчин и 14 женщин, возраст Me [Q1; Q3]=43 [39; 49] лет. Испытуемые отбирались из числа сотрудников Научно-исследовательского института психического здоровья г. Томска (Россия): научные сотрудники, врачи, медсестры, административный персонал, подсобные рабочие.

Критерии включения: добровольное согласие на участие в исследовании; возраст 20–60 лет.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; деменция; умственная отсталость; черепно-мозговые травмы с потерей сознания более чем на 30 минут; прием лекарственных препаратов, влияющих на импульсивность (т.е. нейролептики, антидепрессанты, бензодиазепины).

Для оценки употребления алкоголя всем участникам из группы контроля предлагалось заполнить шкалу Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) в русскоязычной адаптации RUS-AUDIT [22]. Сумма баллов по шкале AUDIT в группе контроля составила от 0 до 7, что соответствовало низкому уровню риска возникновения проблем вследствие употребления алкоголя. Дополнительно испытуемые из группы контроля были обследованы психиатрами, проводился сбор анамнеза о наличии/отсутствии психических заболеваний и соматических расстройств, собирались социально-демографические сведения (возраст, пол, уровень образования).

Все обследуемые из групп пациентов и из группы контроля проходили оценку импульсивных действий и импульсивного выбора.

Методы оценки импульсивного действия

Импульсивное действие оценивалось с помощью нейрокогнитивной задачи «Go/No-Go» [23], которая охватывает компонент торможения реакции (т.е. автоматическое торможение или ингибиторный контроль).

Задача «Go/No-Go»

Представляет собой компьютеризированную оценку подавления реакции. В данной версии теста испытуемым необходимо было нажимать на кнопку при появлении на экране овала зеленого цвета («Go») и не нажимать при появлении красного овала («No-Go»). Стимулы (овалы) предъявлялись в случайном порядке. Время предъявления стимула составляло 500 мс,

интервал между стимулами — 800 мс. Всего было 60 стимулов: 30 — «Go» и 30 — «No-Go». В качестве выходных данных использовалось количество ошибок — ложное нажатие на сигнал «No-Go», отражающее неправильную реакцию на нецелевой стимул как основной показатель растормаживания реакции и импульсивного действия.

Методы оценки импульсивного выбора

Оценка импульсивности выбора проводилась с помощью двух когнитивных тестов, которые охватывают ее отдельные компоненты: принятие решений в условиях риска, и принятие решений в условиях неопределенности.

«Кембриджская игровая задача» (*Cambridge Gambling Task, CGT*) [24] — компьютерный тест, который позволяет оценить различные аспекты принятия решений в условиях риска. В данной версии теста участникам предстояло сначала предположить, где спрятан жетон — в красных или синих ящиках (всего ящиков было 10; красные и синие ящики могли быть представлены в различных соотношениях от 5:5 до 9:1), а затем сделать ставку (из набора из четырех заранее определенных сумм: 5, 25, 50 или 75 очков) на уверенность в принятом решении. Если предположение оказывалось верным, то участнику зачислялось выбранное количество очков; если неверным, то это количество очков вычиталось. Всего у участников было 10 попыток. В ходе выполнения теста анализировалось качество принятия решений (процент логически верных ответов исходя из соотношения красных и синих ящиков) и среднее время принятия решений в секундах.

«Игровая задача Айова» (*Iowa Gambling Task, IGT*) [25] — психологическая задача, направленная на оценку принятия решений на основе эмоционального научения в ситуации неопределенности. В используемой версии методики IGT участнику на экране монитора предлагалось 4 колоды карт, для которых нужно было последовательно делать выбор из любой колоды. В двух колодах находились карточки высокого риска, которые давали как высокие баллы (по 100 баллов), так и редкие крупные штрафы (от 250 до 500 баллов), результатом чего являлся проигрыш в долгосрочной перспективе при выборе преимущественно этих карточек. Две другие колоды давали и небольшие баллы (по 50 баллов), и небольшие штрафы (по 50 баллов), в результате чего

при выборе преимущественно этих карточек в долгосрочной перспективе прогнозировался выигрыш. При анализе результатов выполнения данной задачи оценивалось количество выбранных карт из колод с «высоким» риском («проигрышные» карты) из 100 возможных выборов.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программы Statistica 12 (Dell). Определение минимального объема выборки проводилось по методу К.А. Отдельновой [26] для уровня значимости $p=0,05$. Проверка на согласие с законом нормального распределения осуществлялась с помощью W -критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения. Качественные данные представлены частотными показателями в абсолютных и относительных единицах, n (%). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона $Me [Q1; Q3]$. Для проведения статистического анализа полученных данных все испытуемые были разделены на три группы: группа пациентов с алкогольной зависимостью и неустойчивой ремиссией; группа пациентов с алкогольной зависимостью и устойчивой ремиссией; группа контроля. Для оценки различий между всеми тремя группами по социально-демографическим параметрам и показателям когнитивных тестов использовался критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA) с процедурой автоматического апостериорного попарного сравнения с помощью теста Данна. Для сравнения клинических данных между двумя группами пациентов использовался U -критерий Манна-Уитни. Для сопоставления частот был использован критерий χ^2 (хи-квадрат). Также был проведен линейный регрессионный анализ для оценки влияния отдельных количественных показателей КИ на продолжительность ремиссии в анамнезе у пациентов с алкогольной зависимостью. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки

Всего в исследовании приняло участие 134 человека. Группу контроля составил 51 здоровый доброволец. Пациенты с алкогольной зависимостью были разделены на две группы в зависимости от длительности последней ремиссии (перед настоящей госпитализацией)

Таблица 1. Социально-демографические характеристики выборки

Параметр	Контроль (n=51)	Пациенты с алкогольной зависимостью с неустойчивой ремиссией (n=48)	Пациенты с алкогольной зависимостью с устойчивой ремиссией (n=35)	
Возраст (лет) Me [Q1;Q3]	43 [39; 49]	45 [39; 52]	47 [43; 51]	
Мужской пол (n,%)	37 (72,5%)	38 (79,2%)	28 (80%)	
Уровень образования, n (%)	Высшее	33 (64,7%)	23 (47,9%)	19 (54,3%)
	Среднее профессиональное	11 (21,6%)	15 (31,3%)	9 (25,7%)
	Среднее	7 (13,7%)	10 (20,8%)	7 (20%)

Таблица 2. Различия в характеристиках употребления алкоголя у групп пациентов с разными типами ремиссии

Параметр	Пациенты с алкогольной зависимостью с неустойчивой ремиссией (n=48)	Пациенты с алкогольной зависимостью с устойчивой ремиссией (n=35)	U	p
Возраст первой пробы алкоголя, лет	16 [15; 18]	16 [16; 17]	531	0,984
Возраст начала систематического употребления алкоголя, лет	25 [20; 35]	26 [22; 35]	514	0,813
Количество госпитализаций, n	2 [1; 4]	2 [2; 3]	799	0,999
Длительность заболевания, лет	17 [11; 21]	18 [12; 24]	652	0,183
Длительность последней ремиссии, мес.	6 [3; 10]	30 [18; 60]	1861	<0,001

в соответствии с критериями DSM-5. Группа пациентов с неустойчивой ремиссией (от 3 до 12 мес. воздержания от приема алкоголя) включала 48 лиц, длительность ремиссии которых составила Me [Q1; Q3]=6 [3; 10] мес. Группа пациентов с устойчивой ремиссией (более 12 мес. воздержания от приема алкоголя) включала 35 лиц, длительность ремиссии которых составила Me [Q1; Q3]=30 [18; 60] мес. Группы пациентов и контроля были хорошо сопоставимы по социально-демографическим переменным (табл. 1). Статистически значимых различий по возрасту ($H(2, N=134)=3,717, p=0,155$), полу ($\chi^2(2, N=134)=0,871, p=0,647$) и по уровню образования ($\chi^2(4, N=134)=2,972, p=0,562$) не выявлено. Анализ различий в характеристиках употребления алкоголя (табл. 2) между пациентами с алкогольной зависимостью с неустойчивой и устойчивой ремиссией выявил значительные межгрупповые различия только по продолжительности ремиссии ($U=1861, p<0,001$).

Импульсивный выбор и импульсивные действия у исследуемых групп

Статистический анализ данных между группами пациентов и контроля в задачах оценки импульсивного выбора («Кембриджская игровая задача», «Игровая задача Айова») показал, что исследуемые группы

значительно различались по всем доменам импульсивного выбора (табл. 3). При дополнительном апостериорном анализе (тест Данна) для парных сравнений все исследуемые группы сравнивались между собой. Было выявлено, что группа контроля по сравнению с пациентами с устойчивой ремиссией характеризовалась лучшим принятием решений, как в условиях риска («Кембриджская игровая задача»): качество принятия решений ($z=3,882, p<0,001$) и время принятия решений ($z=4,281, p<0,001$), так и в условиях неопределенности («Игровая задача Айова»): выбор карт из «проигрышных» колод ($z=2,953, p=0,009$). Тогда как при сравнении группы контроля с пациентами с неустойчивой ремиссией были выявлены статистически значимые различия в «Кембриджской игровой задаче» только по качеству принятия решений ($z=5,038, p<0,001$) и «Игровой задаче Айова» (выбор карт из «проигрышных» колод ($z=2,085, p=0,018$)). Время принятия решений в «Кембриджской игровой задаче» между группой контроля и пациентами с неустойчивой ремиссией статистически значимо не различалось ($z=1,941, p=0,156$).

Группа пациентов с устойчивой алкогольной ремиссией характеризовалась большим временем принятия решений в «Кембриджской игровой задаче»

Таблица 3. Межгрупповые различия по показателям импульсивного выбора и импульсивного действия

Параметр		Контроль (n=51)	Пациенты с алкогольной зависимостью с неустойчивой ремиссией (n=48)	Пациенты с алкогольной зависимостью с устойчивой ремиссией (n=35)	N	p
«Кембриджская игровая задача»	Качество принятия решений, %	90 [80; 100]	60 [50; 70]	60 [50; 80]	30,233	<0,001
	Время принятия решений, с	3 [2,8; 3,3]	3,5 [2,8; 4,6]	4,4 [3,6; 5,3]	18,433	<0,001
Выбор карт из «проигрышных» колод в «Игровой задаче Айова», n		48 [40; 55]	53 [51; 61]	55 [52; 63]	9,291	0,009
Задача «Go/No-Go»	Ложные нажатия при сигнале «No-Go», n	0 [0; 1]	3 [2; 4]	2 [1; 3]	28,851	<0,001

по сравнению с группой пациентов с неустойчивой ремиссией ($z=2,398, p=0,049$). Качество принятия решений в «Кембриджской игровой задаче» ($z=0,673, p=0,999$) и выбор карт из «проигрышных» колод в «Игровой задаче Айова» ($z=1,202, p=0,687$) между группами пациентов с устойчивой и неустойчивой алкогольной ремиссией статистически значимо не различались.

При оценке межгрупповых различий в задаче импульсивного действия (задача «Go/No-Go») также обнаружено, что исследуемые группы значительно различались по своей способности успешно подавлять доминирующую поведенческую реакцию (ложные нажатия при сигнале «No-Go»). Апостериорный анализ с помощью теста Данна показал, что группа контроля характеризовалась лучшим подавлением поведенческой реакции на сигнал «No-Go» по сравнению с обеими группами пациентов ($z=4,111, p < 0,001$ — при сравнении с группой пациентов с устойчивой ремиссией и $z=4,297, p < 0,001$ — при сравнении с группой пациентов с неустойчивой ремиссией соответственно). С другой стороны, группа пациентов с устойчивой алкогольной ремиссией характеризовалась лучшим подавлением поведенческой реакции на сигнал «No-Go» относительно пациентов с неустойчивой ремиссией ($z=2,743, p=0,044$).

Оценка влияния различных показателей когнитивной импульсивности на продолжительность ремиссии у больных алкогольной зависимостью

Для определения влияния различных доменов КИ на продолжительность ремиссии больных алкоголизмом проведена серия отдельных регрессий, где

в качестве независимых переменных были использованы показатели импульсивного выбора: (1) принятие решений в условиях риска («Кембриджская игровая задача»: качество принятия решений, время принятия решений); (2) принятие решений в условиях неопределенности («Игровая задача Айова»: количество выбранных карт из колод с «высоким» риском); и импульсивного действия (3) способность успешно подавлять доминирующую поведенческую реакцию в задаче «Go/No-Go».

Первая модель, полученная на основе показателей принятия решений в условиях риска («Кембриджская игровая задача»), оказалась статистически значимой ($F(2,42)=4,999, p=0,031$). R^2 составил 0,331, что указывает на то, что качество принятия решений и время принятия решений объясняют примерно 33% вариабельности продолжительности ремиссии. Оба предиктора продолжительности ремиссии (качество принятия решений ($t=2,507, p=0,049$) и время принятия решений ($t=3,237, p=0,031$)) оказались статистически значимыми. Уравнение имеет вид: длительность ремиссии = $0,191 \times$ качество принятия решений + $6,155 \times$ время принятия решений - $10,558$.

Вторая модель на основе данных принятия решений в условиях неопределенности («Игровая задача Айова») оказалась статистически не значимой ($F(1,43)=0,479, p=0,492$). R^2 составил 0,011, что указывает на то, что количество выбранных карт из колод с «высоким» риском в «Игровой задаче Айова» объясняет лишь примерно 1% вариабельности продолжительности ремиссии. Количество выбранных карт из колод с «высоким» риском в «Игровой задаче Айова» не оказывало существенного влияния

на длительность ремиссии у пациентов ($t=0,692$, $p=0,492$). Уравнение имеет вид: длительность ремиссии= $10,858+0,202 \times$ количество выбранных карт из колод с «высоким» риском.

Наконец, третья модель, где в качестве предиктора использована способность успешно подавлять доминирующую поведенческую реакцию, оказалась статистически значимой ($F(1,81)=4,315$, $p=0,043$). R^2 составил $0,271$, что указывает на то, что количество ложных нажатий при появлении сигнала «No-Go» в задаче «Go/No-Go» объясняет примерно 27% вариабельности продолжительности ремиссии. Количество ложных нажатий при появлении сигнала «No-Go» оказывало статистически значимое влияние на продолжительность ремиссии у пациентов ($t=3,091$, $p=0,043$). Уравнение имеет вид: длительность ремиссии= $17,491-1,285 \times$ количество ложных нажатий при появлении сигнала «No-Go».

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было оценить влияние когнитивных показателей импульсивности на продолжительность ремиссии больных алкогольной зависимостью. Результаты исследования показали, что принятие решений в условиях риска (качество и время принятия решений) и способность успешно подавлять доминирующую поведенческую реакцию влияли на продолжительность ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Влияние импульсивного выбора на продолжительность ремиссии

В области импульсивного выбора большая продолжительность ремиссии была связана с лучшим принятием решений только в условиях риска, тогда как принятие решений в условиях неопределенности не влияло на длительность ремиссии. Эти результаты показывают, что тенденция совершать выбор преждевременно (время принятия решений) и нерационально (качество принятия решений) без предвидения возможных негативных последствий может служить фактором срыва у больных алкогольной зависимостью. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями, в которых сообщалось об аналогичной тенденции в выборках больных с зависимостью, находящихся в ранней и длительной ремиссии [27, 28].

Полученные данные также показали, что обе группы больных алкогольной зависимостью характеризуются невыгодным принятием решений как в условиях риска, так и в условиях неопределенности по сравнению с участниками из группы контроля. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями и подтверждают предположение о том, что процесс принятия решений у больных алкогольной зависимостью является нарушенным [6, 29]. Кроме того, были обнаружены и межгрупповые различия в принятии решений в условиях риска между пациентами с устойчивой и неустойчивой ремиссией: пациенты с неустойчивой алкогольной ремиссией характеризовались меньшим временем принятия решений, т.е. совершали выбор преждевременно.

Таким образом, текущие результаты показывают, что существует связь между импульсивным выбором и продолжительностью ремиссии у больных алкогольной зависимостью. Это согласуется с результатами нейровизуализационных исследований, которые сообщают о стойких нарушениях структуры и функции орбитофронтальной коры при различных видах аддикции, вовлеченных в задачи импульсивного выбора [30, 31]. Эти исследования также показывают, что длительное токсическое воздействие различных психоактивных веществ (включая алкоголь) приводит к изменениям в функционировании мозга, которые могут лежать в основе неадаптивного поведения и невыгодных решений, которые характеризуют повседневную жизнь людей, страдающих от зависимости. Однако нарушение процесса принятия решений также можно рассматривать как фактор риска, который может объяснить тенденцию потребителей психоактивных веществ продолжать употребление, несмотря на негативные долгосрочные последствия. В данном контексте, наличие различий в принятии решений в условиях риска (время принятия решений) между пациентами с устойчивой и неустойчивой алкогольной ремиссией в этом исследовании может отражать стабильные преморбидные когнитивные особенности людей, которые способны успешно поддерживать длительные периоды ремиссии. Соответственно, пациенты, способные воздерживаться от употребления алкоголя в течение длительных периодов времени, могут характеризоваться неизменным или более адаптивным принятием решений, что, в свою очередь, может объяснить их способность успешно поддерживать долгосрочное воздержание.

Влияние импульсивного действия на продолжительность ремиссии

Полученные результаты в области импульсивных действий показывают, что независимо от продолжительности ремиссии у больных алкоголизмом наблюдалась сниженная способность подавлять преобладающий двигательный ответ (т.е. доминирующую поведенческую реакцию) по сравнению с контролем. Наблюдаемые различия в эффективности подавления двигательного ответа между участниками из контрольной группы и пациентами с алкогольной зависимостью согласуются с другими исследованиями [32, 33]. Важно также отметить, что, согласно регрессионному анализу, способность подавлять доминирующую поведенческую реакцию является фактором, влияющим на продолжительность ремиссии у пациентов. Таким образом, результаты исследования показали, что существует связь между импульсивным действием и продолжительностью ремиссии у больных алкогольной зависимостью.

Наблюдаемые различия в успешности выполнения задачи «Go/No-Go» между группами пациентов с различной продолжительностью ремиссии алкогольной зависимости могут также отражать преморбидные когнитивные особенности, лежащие в основе способности поддерживать длительный период воздержания от употребления алкоголя.

Сильные стороны и ограничения исследования

Основная сильная сторона и основной практический результат этого исследования заключается в выявлении значимых связей между когнитивными показателями импульсивности и продолжительностью ремиссии у больных алкогольной зависимостью. Полученные данные подчеркивают потенциальное влияние импульсивного выбора и импульсивных действий на способность пациентов поддерживать длительную (стойкую) ремиссию. Дальнейшее изучение когнитивных доменов импульсивности в связи с клинико-динамическими переменными дает надежду на разработку более индивидуальных и личностно-ориентированных подходов в психиатрической реабилитации лиц с алкогольной зависимостью.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации данных. Во-первых, фактором, влияющим на результаты когнитивных тестов, могло быть острое

состояние пациентов после массивной алкоголизации. Это, в свою очередь, могло приводить к астенизации, более формальному выполнению заданий, что могло в итоге обуславливать их отличие от группы контроля. Во-вторых, в данном исследовании не учитывались дополнительные когнитивные и аффективные процессы, которые могут влиять или опосредовать совершение импульсивного выбора и импульсивных действий у больных алкогольной зависимостью. Будущие исследования должны включать оценку дополнительных когнитивных функций, таких как рабочая память, внимание и эмоциональные процессы, которые, как известно, влияют на эффективность выполнения задач с импульсивным выбором и импульсивными действиями. В-третьих, в исследовании использовался поперечный дизайн, который ограничивает наши знания о влиянии отдельных нейрокогнитивных аспектов импульсивности на продолжительность ремиссии. Кроме того, продолжительность ремиссии оценивалась в анамнезе, то есть ретроспективно. Текущие результаты могут не отражать потенциальные изменения, связанные с восстановлением способности принимать решения и торможением реакций в ходе воздержания, а скорее отражать специфические преморбидные характеристики людей, которые способны успешно поддерживать длительные периоды ремиссии. В-четвертых, представленное исследование не включало всестороннюю оценку сопутствующих психических расстройств, которые часто сочетаются с алкогольной зависимостью, таких как расстройства настроения, тревожные расстройства и расстройства личности. Будущие исследования могли бы более тщательно оценить влияние других психических расстройств на КИ среди пациентов с алкогольной зависимостью. Еще одним ограничением настоящего исследования является отсутствие контроля над влиянием различных терапевтических вмешательств на когнитивные аспекты импульсивности. Учитывая, что большинство пациентов на момент включения в исследование проходили терапию во время предыдущих госпитализаций, эти программы лечения, возможно, оказали некоторое влияние на их нейрокогнитивное функционирование.

Таким образом, будущие исследования должны дополнительно изучить влияние различных фармакологических и нефармакологических вмешательств

на отдельные области КИ при различной продолжительности ремиссии. Наконец, группа пациентов с устойчивой ремиссией была весьма неоднородной с точки зрения продолжительности воздержания: периоды воздержания варьировались от 12 мес. до 5 лет. Будущие исследования должны собрать данные в относительно более однородных группах, воздерживающихся от употребления алкоголя, которые отражают разные стадии процесса выздоровления (например, 1–2 года воздержания, 2–3 года воздержания и т.д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что нарушение процессов принятия решений и способности подавлять доминирующую поведенческую реакцию оказывали существенное влияние на способность больных алкоголизмом поддерживать длительную ремиссию. В соответствии с предыдущими исследованиями, текущие результаты подчеркивают растущую потребность в разработке новых персонализированных программ когнитивной реабилитации для больных алкогольной зависимостью, находящихся на разных этапах ремиссии. Разработка индивидуальных терапевтических вмешательств, направленных на коррекцию нарушений когнитивного функционирования, а именно КИ, может иметь широкие практические последствия для реабилитации больных с алкогольной зависимостью и может помочь устранить некоторые ограничения традиционных терапевтических подходов.

История публикации

Статья поступила: 13.09.2023

Статья принята: 08.12.2023

Публикация: 14.12.2023

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Галкин С.А. Влияние когнитивной импульсивности у больных алкогольной зависимостью на продолжительность ремиссии // Consortium Psychiatricum. 2023. Т.4, №4. CP13627. doi: 10.17816/CP13627

Сведения об авторе

***Станислав Алексеевич Галкин**, к.м.н., НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>, e-Library SPIN-code: 3902-4570, Scopus Author ID: 57211892228
E-mail: s01091994@yandex.ru

*corresponding author

Список литературы

1. Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, et al. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study. *Int J High Risk Behav Addict.* 2016;5(3):e27976. doi: 10.5812/ijhrba.27976.
2. Voevodin IV. Age and educational factors in the formation and clinical dynamics of alcohol dependence and neurotic disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2022; 1(114):27–32. doi: 10.26617/1810-3111-2022-1(114)-27-32.
3. Kwako LE, Momenan R, Litten RZ, et al. Addictions neuroclinical assessment: a neuroscience-based framework for addictive disorders. *Biol. Psychiatry.* 2016;80:179–189. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.024.
4. Galkin SA, Bokhan NA. Features of the reward-based decision-making in patients with alcohol use disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(2):37–43. doi: 10.17116/jnevro202312302137. Russian.
5. Lee R, Hoppenbrouwers S, Franken I. A Systematic meta-review of impulsivity and compulsivity in addictive behaviors. *Neuropsychol. Rev.* 2019;29:14–26. doi: 10.1007/s11065-019-09402-x.
6. Peshkovskaya AG, Galkin SA, Bokhan NA. Cognition in Alcohol Dependence: Review of Concepts, Hypotheses and Research Methods. *Siberian J of Psychol.* 2023;87:138–158. doi: 10.17223/17267080/87/8. Russian.
7. Crews FT, Boettiger C. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009;93:237–247. doi: 10.1016/j.pbb.2009.04.018.
8. Avtonomov DA. Impulsivity in narcology. *Narcology.* 2018;17(1):48–53. doi: 10.25557/1682-8313.2018.01.48-53. Russian.
9. Hamilton KR, Mitchell MR, Wing VC, et al. Choice impulsivity: Definitions, measurement issues, and clinical implications. *Pers Disord.* 2015;6:182–198. doi: 10.1037/per0000099.
10. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50:7–15. doi: 10.1016/0010-0277(94)90018-3.
11. Rogers R, Everitt B, Baldacchino A, et al. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: Evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacol.* 1999;20:322–339. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00091-8.
12. Kvam PD, Romeu RJ, Turner BM, et al. Testing the factor structure underlying behavior using joint cognitive models: Impulsivity in delay discounting and Cambridge gambling tasks. *Psychol Methods.* 2021;26:18–37. doi: 10.1037/met0000264.

13. Hamilton KR, Littlefield AK, Anastasio NC, et al. Rapid-response impulsivity: Definitions, measurement issues, and clinical implications. *Pers Disord*. 2015;6:168–181. doi: 10.1037/per0000100.
14. Dougherty DM, Bjork J, Harper RA, et al. Behavioral impulsivity paradigms: A comparison in hospitalized adolescents with disruptive behavior disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44:1145–1157. doi: 10.1111/1469-7610.00197.
15. Dalley JW, Everitt B, Robbins T. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*. 2011;69:680–694. doi: 10.1016/j.neuron.2011.01.020.
16. Galkin SA, Peshkovskaya AG, Roshchina OV, et al. Features of brain activity in alcohol dependence in the task of inhibitory control. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):38–45. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-38-45.
17. Smith JL, Mattick RP, Jamadar SD, Iredale JM. Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2014;145:1–33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.009.
18. de Wilde B, Verdejo-García A, Sabbe B, et al. Affective decision-making is predictive of three-month relapse in polysubstance-dependent alcoholics. *Eur Addict Res*. 2013;19:21–28. doi: 10.1159/000339290.
19. Galkin SA, Oshkina TA, Kisel NI. Features of decision-making in patients with alcohol dependence. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(8):115–119. doi: 10.17116/jnevro2023123081115. Russian.
20. Rupp CI, Beck JK, Heinz A, et al. Impulsivity and alcohol dependence treatment completion: is there a neurocognitive risk factor at treatment entry? *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40:152–160. doi: 10.1111/acer.12924.
21. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association: Washington, DC, USA; 2013.
22. WHO (World Health Organization). Adaptation and validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in the Russian Federation: report on implementation of the RUS-AUDIT project in the Russian Federation. WHO reference number: WHO/MSD/MSB/01.6a; 2021.
23. Gomez P, Ratcliff R, Perea M. A model of the go/no-go task. *J Exp Psychol Gen*. 2007;136(3):389–413. doi: 10.1037/0096-3445.136.3.389.
24. Romeu RJ, Haines N, Ahn WY, et al. A computational model of the Cambridge gambling task with applications to substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 2020;206:107711. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107711.
25. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*. 2000;123:2189–2202. doi: 10.1093/brain/123.11.2189.
26. Otdelnova K.A. Determination of the required number of observations in social and hygienic research. *Sb. trudov 2-go MMI 1980*; 150(6):18–22. Russian.
27. Pseverska E, Vassileva J. Neurocognitive impulsivity in opiate users at different lengths of abstinence. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1236. doi: 10.3390/ijerph20021236.
28. Kirby KN, Petry NM. Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction*. 2004;99:461–471. doi: 10.1111/j.1360-0443.2003.00669.x.
29. Cantrell H, Finn PR, Rickert ME, Lucas J. Decision making in alcohol dependence: insensitivity to future consequences and comorbid disinhibitory psychopathology. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(8):1398–1407. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00714.x.
30. Lyoo IK, Pollack MH, Silveri MM, et al. Prefrontal and temporal gray matter density decreases in opiate dependence. *Psychopharmacology*. 2006;184:139–144. doi: 10.1007/s00213-005-0198-x.
31. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, et al. Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psychiatry*. 2009;65:160–164. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.030.
32. Morie KP, Garavan H, Bell RP, et al. Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (II): A high-density electrical mapping study in former cocaine and heroin addicts. *Neuropharmacology*. 2014;82:151–160. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.023.
33. Ahn W, Vassileva J. Machine-learning identifies substance-specific behavioral markers for opiate and stimulant dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:247–257. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.008.

Применение ядродержащих клеток пуповинной крови в лечении регрессивного аутизма: клинический случай

The use of umbilical cord blood nucleated cells in the treatment of regressive autism: a case report

doi: 10.17816/CP9300

Клинический случай

Yana Morozova¹, Vladimir Smirnov¹,
Igor Makarov^{2,3}, Darya Emelina²

¹ National Medical Research Center of Cardiology,
Moscow, Russia

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

³ North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Яна Морозова¹, Владимир Смирнов¹,
Игорь Макаров^{2,3}, Дарья Емелина²

¹ ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,
Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Interest in the issue of childhood autism has surged in the recent decades. At the same time, despite the significant progress achieved in understanding the etiological and pathogenetic aspects of the condition, effective ways to treat it have continued to elude us. Stem cell therapy appears to hold great promise in the treatment and rehabilitation of patients with both neurological diseases (cerebral palsy, hydrocephalus) and mental disorders (autism, schizophrenia).

METHODS: This article presents a case report describing the use of nucleated cord blood cells in a patient with regressive autism and resistance to standard therapies. The child's condition was assessed before treatment and 6 and 12 months after.

RESULTS: Clinical observation, psychometric, and instrumental diagnostic methods led to a significant improvement in the child's condition in the form of perception development, reduction of somatosensory disorders, normalization of emotional status, and a development of social and communication skills.

CONCLUSION: We assume that the result obtained may be associated with the normalization of the immunological status of our patient thanks to the cord blood cells therapy and consider it necessary to conduct further studies into the effectiveness of the method, taking the pathogenetic mechanisms of autism into account.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Последние десятилетия можно отметить усиление интереса к проблеме детского аутизма. При этом, несмотря на значительное продвижение в понимании этиологических и патогенетических аспектов,

до сих пор не удалось найти эффективные способы лечения аутизма. Терапия стволовыми клетками показала большие перспективы в лечении и реабилитации пациентов как с неврологическими заболеваниями (ДЦП, гидроцефалия), так и с психическими расстройствами (аутизм, шизофрения).

МЕТОДЫ: В этой статье приводится клинический случай, описывающий применение ядросодержащих клеток пуповинной крови у пациента с регрессивной формой аутизма и резистентностью к стандартным методам терапии. Состояние ребенка оценивалось до лечения и через 6 и 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Клиническое наблюдение, психометрические и инструментальные методы диагностики позволили выявить выраженную положительную динамику в состоянии ребенка в виде развития восприятия, снижения соматосенсорных нарушений, нормализации эмоционального статуса, развития социализации и коммуникативных способностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Мы предполагаем, что полученный результат может быть связан с нормализацией иммунологического статуса нашего пациента на фоне терапии клетками пуповинной крови и считаем необходимым проведение дальнейших исследований эффективности методики с учетом патогенетических механизмов развития аутизма.

Keywords: *treatment; autism; cell therapy; children disorders; HUCBCs*

Ключевые слова: *лечение; аутизм; клеточная терапия; расстройства у детей; ядросодержащие клетки пуповинной крови*

ВВЕДЕНИЕ

Аутизм представляет собой различные по этиологии и патогенезу врожденные нарушения формирования центральной нервной системы, при которых наблюдаются нарушения в социальных и коммуникативных навыках и повторяющееся, стереотипное поведение [1]. В большинстве случаев причины аутизма тесно связаны с генами, влияющими на созревание синаптических связей в головном мозге, однако генетика заболевания сложна [2–4]. В результате разнообразия причин и механизмов возникновения не существует единого стандарта медикаментозной терапии. Применение лекарств сводится к воздействию на отдельные проявления (агрессия, возбуждение, тревога), но не влияет на ключевые нарушения (коммуникация, социальные навыки, сенсорные нарушения, интеллект и речь) [5–6]. Эффективность применяемых методов невысока, и в большинстве случаев пациенты с аутизмом нетрудоспособны [7].

В связи с недостаточной эффективностью стандартной терапии, разработка новых методов лечения аутизма приобретает первоочередной характер. Одним из важнейших и перспективных направлений в неврологии и психиатрии является использование клеточных технологий, а именно методов коррекции

с помощью стволовых клеток [8, 9]. Одним из наиболее доступных источников стволовых клеток является пуповинная кровь. Ранее исследования с применением аллогенных ядросодержащих клеток пуповинной крови (КПК) проводились при таких заболеваниях, как детский церебральный паралич [10, 11], инсульт [12], перинатальная энцефалопатия [13], болезнь Альцгеймера [14], шизофрения [15, 16]. Еще больший интерес вызывает применение ядросодержащих клеток пуповинной крови у пациентов с аутизмом [17–19].

В этой статье представлено описание результатов терапии ядросодержащими клетками пуповинной крови пациента с аутизмом и интеллектуальной недостаточностью. Применение КПК было обусловлено неэффективностью стандартных методов терапии у данного пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 8 лет пришел с родителями к психиатру в связи с жалобами матери на отставание ребенка в развитии, гиперактивность, эпизоды возбуждения с агрессией, двигательные стереотипии, выраженные нарушения речи и коммуникативных навыков. Целью обращения служил подбор терапии и определение круга реабилитационных мероприятий.

История болезни

До двух лет ребенок развивался нормально. В возрасте двух лет после перенесенной в тяжелой форме ОРВИ с гипертермией до 40 градусов появились изменения в поведении в виде агрессии и двигательной расторможенности, ребенок утратил приобретенные ранее речевые навыки, перестал реагировать на обращение, появилось стереотипное поведение.

Впервые родители обратились к психиатру, когда ребенку было три года. Был диагностирован атипичный аутизм с умственной отсталостью (F 84.11) в соответствии с критериями МКБ-10. С момента постановки диагноза пациент регулярно получал терапию нейрореплептиками и антидепрессантами с целью коррекции поведенческих нарушений и к моменту обращения принимал Хлорпротиксен в дозировке 45 мг/сут. На фоне медикаментозной терапии значимого улучшения не отмечалось, сохранялись выраженные нарушения поведения, проявляющиеся в виде агрессивных и аутоагрессивных реакций, импульсивности, эмоциональная нестабильность, грубые когнитивные и речевые нарушения. В возрасте 8 лет ребенок прошел МР-томографию головного мозга и электроэнцефалографию. По результатам МРТ-исследования значимых изменений выявлено не было, результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) свидетельствовали об отсутствии эпилептиформной активности.

До начала терапии КПК речевое развитие ребенка соответствовало общему недоразвитию речи 1 уровня с выраженным сенсорным компонентом, уровень интеллектуального развития соответствовал умеренной интеллектуальной недостаточности.

На момент обращения пациента за помощью в отделение детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева проводилось научное исследование «Применение концентрата ядросодержащих клеток пуповинной крови у детей с состояниями выраженного когнитивного дефицита со снижением уровня контактности или аутистическими проявлениями» (протокол научного исследования был одобрен ЛЭК НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева 22.06.2017 г., утвержден на заседании ученого совета 28.06.2017 г., исследование проходило с сентября 2017 по июнь 2021 г.). Учитывая низкую эффективность стандартной терапии, а также соответствие критериям включения, родителям пациента было предложено участие в данном исследовании. После принятия положительного решения родители подписали добровольное

информированное согласие на участие в данном исследовании, а также информированное согласие на публикацию клинического случая.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТА И ПРОЦЕДУРА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА

Образцы пуповинной крови забирали после пересечения пуповины по общепринятой методике в рамках безвозмездного донорства на основании добровольного информированного согласия, подписанного беременными, госпитализированными в национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. В течение максимум 4 часов после забора образцы доставляли в лабораторию, где КПК выделяли по методике их подготовки для применения при онкогематологических заболеваниях в качестве альтернативы донорскому костному мозгу [20]. Концентрат КПК разливали в криопробирки и хранили в жидком азоте при температуре -196°C . Образцы крови родильницы и пуповинной крови отправляли для исследования на стерильность и наличие гемотрансмиссивных инфекций в независимую лабораторию. Образцы пуповинной крови были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1/2, антиген/антитела), вирусов гепатитов В (HBs Ag, anti-HBc-total) и С (anti-HCV-total), вируса Т-клеточного лейкоза (anti-HTLV-1/2), вирусов простого герпеса 1 и 2 типа (anti-HSV IgM), цитомегаловируса (anti-CMV IgM), возбудителей токсоплазмоза (anti-Toxo IgM), сифилиса (Syphilis RPR), бактериальных и грибковых агентов. Одновременно образцы характеризовались по AB0/Rh и содержанию клеток CD34 [21, 22].

Перед клиническим применением КПК в асептических условиях размораживали, отмывали от криопротектора, оценивали их жизнеспособность в тесте с трипановым синим и помещали в инфузионную среду. Готовый препарат представляет собой герметичный полимерный контейнер, содержащий 20 мл бледно-розовой опалесцирующей жидкости, содержащей суспензию 250 ± 50 млн ядросодержащих клеток пуповинной крови в стерильном физиологическом растворе с добавлением реополиглобулина и человеческого сывороточного альбумина. Транспортировку размороженных и отмывых от криопротектора клеток в отделение осуществляли в термоконтAINERе при температуре $+1...+4^{\circ}\text{C}$ (на льду). Время от момента

размораживания концентрата до начала введения больному не превышало 2 ч. Пациенту проводилось внутривенное введение совместимого по группе крови и резус-фактору концентрата клеток пуповинной крови в дозе 250 ± 20 млн клеток на одно введение. Всего было проведено 4 введения с интервалом в 14 дней. В соответствии с протоколом научного исследования перед началом введения КПК пациенту была проведена полная отмена медикаментозной терапии (к моменту обращения ребенок получал Хлорпротиксен в дозировке 45 мг/сут).

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ

Для оценки когнитивных функций были использованы отдельные субтесты методики Векслера до начала терапии и через 6 и 12 месяцев. Для оценки динамики аутистических проявлений проводилось заполнение опросников Checklist for autism spectrum disorders (CASD) и Autism treatment evaluation checklist (ATEC) до начала терапии и через 6 месяцев. В методике CASD отмечается наличие или отсутствие 30 характерных симптомов, что позволяет дифференцировать аутизм от других нарушений развития. Данная методика способна выявлять детей с аутизмом с точностью 99,5% и предназначена для детей в возрасте от 1 до 16 лет [23]. ATEC представляет собой методику для оценки эффективности проводимого лечения при аутизме. Вопросы теста разделены на 4 группы: речь и коммуникативность, социализация, сенсорика и познавательные способности, здоровье и поведение [24].

Среди субтестов методики Векслера были выбраны «Повторение цифр», «Недостающие детали», «Кубики Коса» и «Шифровка». С помощью субтеста «Повторение цифр» оценивалась оперативная память и активное внимание, «Недостающие детали» использовались для оценки перцептивных способностей, наблюдательности и сосредоточенности, субтест «Кубики Коса» применялся для оценки аналитико-синтетических способностей, а субтест «Шифровка» помогал оценить характеристики внимания и развитие зрительно-моторной координации [25].

Инструментальный метод заключался в исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) головного мозга до начала лечения и через 6 месяцев. Суть данного метода заключается в регистрации электрических откликов мозга на акустические стимулы. Метод использовался для выявления нарушений связи

между органами слуха и головным мозгом и помогал оценивать функциональное состояние структур понто-медуллярного и понтомезэнцефального уровней мозга [26]. Также ребенку была проведена ЭЭГ до начала лечения и через 6 месяцев.

Оценка безопасности внутривенного введения суспензии КПК осуществлялась на основании шкалы степени тяжести нежелательного явления СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [27]. В соответствии с этой шкалой все нежелательные явления ранжируются на легкие, умеренные, выраженные, представляющие опасность для жизни и повлекшие за собой смерть.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Введение КПК в дозировке 250 ± 20 млн клеток характеризовалось хорошей переносимостью. У пациента на фоне терапии не было зафиксировано нежелательных явлений.

Динамика состояния по результатам психометрической и инструментальной оценки

До введения препарата КПК в силу выраженных нарушений коммуникации и эмоционально-поведенческих особенностей полное стандартное обследование по методике Векслера провести не удавалось. В связи с этим нами были выбраны отдельные субтесты методики, отражающие основные когнитивные функции. С помощью субтеста «Повторение цифр» оценивалась оперативная память и активное внимание, «Недостающие детали» использовались для оценки перцептивных способностей, наблюдательности и сосредоточенности, субтест «Кубики Коса» применялся для оценки аналитико-синтетических способностей, а субтест «Шифровка» помогал оценить характеристики внимания и развитие зрительно-моторной координации. Результаты тестирования представлены в табл. 1.

Как можно видеть из представленной таблицы, наблюдается значительное увеличение показателей субтестов «Недостающие детали», «Кубики Коса» и «Кодирование». Также необходимо отметить, что через 12 месяцев после первого введения КПК пациенту удалось провести полноценное тестирование по методике Векслера. Вербальный показатель интеллекта в формально-числовом выражении составил 42 балла, а невербальный — 79 баллов.

Таблица 1. Результаты отдельных субтестов методики Векслера до начала терапии, через 6 и 12 месяцев

Название субтеста	До начала терапии	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Повторение цифр (внимание и память)	1 (внимание – 0, память – 0)	2 (внимание – 0, память – 2)	1 (внимание – 0, память – 2)
Недостающие детали (перцептивные способности, сосредоточенность)	0	0 (инструкцию не понял)	5
Кубики Коса (анализ-синтез со зрительным эталоном)	4	5	8
Кодирование (зрительно-моторная координация, скорость формирования новых навыков)	2	4	9

Примечание: 0 — не понял инструкцию; 5 баллов и выше — норма.

Таблица 2. Динамика показателей опросника CASD до начала терапии и через 6 месяцев после

Разделы опросника CASD	До начала терапии	Через 6 месяцев
«Проблемы с социальным взаимодействием»	1	1
«Персеверации»	4	0
«Соматосенсорные нарушения»	2	1
«Отклонения в общении и развитии»	5	4
«Нарушения настроения»	2	0
«Проблемы с вниманием и осознанием опасности»	2	0
Суммарный балл	16	6

Таблица 3. Динамика показателей опросника АТЕК до начала терапии и через 6 месяцев после

Разделы опросника АТЕК	До начала терапии	Через 6 месяцев
Речь/Язык/Коммуникативные навыки	18	5
Социализация	27	3
Сенсорные навыки/Познавательные способности	12	1
Здоровье/Физическое развитие/Поведение	23	7
Суммарный балл	80	16

Общий интеллектуальный показатель по тесту Векслера измерить не удалось из-за выраженного разброса показателей. Проведение тестирования стало возможным благодаря значительным улучшениям контактности, внимания и эмоционально-волевого контроля поведения пациента.

Анализ шкал CASD и АТЕК также выявил выраженную положительную динамику (табл. 2 и 3). Общий балл по шкале CASD снизился с 16 баллов (до первого введения) до 6 баллов (через 6 месяцев после первого введения), общий балл по шкале АТЕК снизился с 80 баллов (до первого введения) до 16 баллов (через 6 месяцев после первого введения). По шкале АТЕК в разделе «Социализация» — снижение баллов с 27 до 3, «Здоровье/физическое развитие/поведение» — снижение баллов с 23 до 7, «Речь/язык/

коммуникативные навыки» — снижение баллов с 18 до 5, «Сенсорные навыки/Познавательные способности» — снижение баллов с 12 до 1. По шкале CASD наибольшая положительная динамика отмечена в рубриках «Навязчивые действия (персеверации)» — снижение баллов с 4 (из 5) до 0, «Нарушения настроения» — снижение баллов с 2 (из 4) до 0.

Анализ ЭЭГ заключался в оценке общего функционального состояния мозга, уровня зрелости биоэлектрической активности, тяжести изменений ЭЭГ и уточнении локализации патологических изменений и показал выраженную положительную динамику показателей через 6 месяцев после введения КПК (рис. 1, 2). Анализ результатов АСВП показал, что через 6 месяцев после введения КПК улучшилось проведение акустического сигнала на участке «слуховой

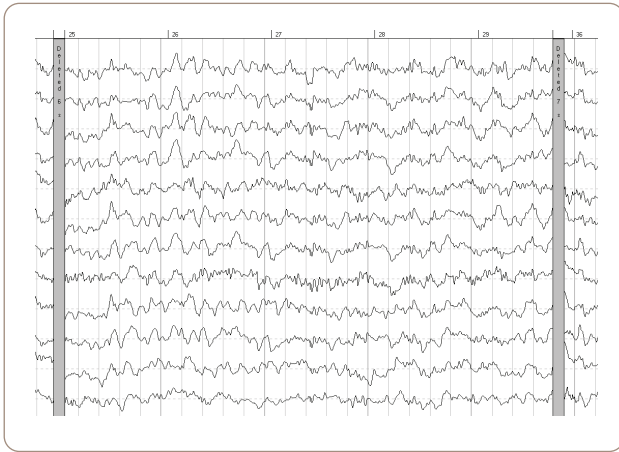


Рис. 1. ЭЭГ до начала терапии.

нерв-оливарный комплекс» слева (интервал I–III — 2,57 мс до начала терапии и 2,35 мс через 6 месяцев).

В ЭЭГ, проведенной через 6 месяцев после начала терапии, отмечается увеличение количества групп α -волн, снижение амплитуды фоновой ЭЭГ, уменьшение количества полифазных потенциалов в затылочных отведениях обоих полушарий, уменьшение волн медленноволнового спектра (θ -волн, единичных σ -волн). Также обнаружено значимое снижение амплитудных характеристик и формирование зональности в виде выраженного нарастания амплитуды по направлению от фронтальных отделов коры к затылочным, чего не наблюдалось до начала терапии. При сравнении данных количественной ЭЭГ на фоне закрытых глаз отмечается: увеличение мощности волн α -диапазона в теменных и затылочных отведениях обоих полушарий, уменьшение мощности волн θ -диапазона в затылочно-теменных отведениях обоих полушарий. Анализ реорганизации ведущего электроэнцефалографического паттерна в динамике свидетельствует о снижении выраженности функциональной незрелости структур головного мозга у пациента после лечения.

Динамика состояния в результате клинической оценки

Через несколько месяцев после начала терапии у ребенка значительно расширился словарный запас, появилась простая фраза, речь стала носить коммуникативную направленность. Но наиболее заметный результат был отмечен в эмоциональной сфере и поведении — ребенок стал значительно спокойнее, пропала агрессия и аффективные вспышки, что позволило полностью отменить нейролептическую терапию.

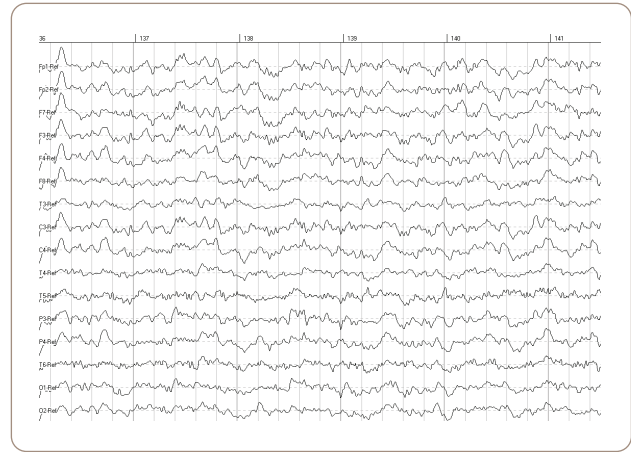


Рис. 2. ЭЭГ через 6 месяцев после начала терапии.

Скачок в развитии когнитивных функций отразился на изобразительной деятельности ребенка (рис. 3, 4). До терапии рисунки пациента были однообразными и носили беспредметный характер. Благодаря развитию внимания, восприятия и мелкой моторики у ребенка начали формироваться навыки чтения и письма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Последние десятилетия отмечается значительное увеличение исследовательских работ, посвященных применению стволовых клеток для лечения неврологических и психических расстройств. Среди них имеется немало описаний отдельных клинических случаев, при которых клеточная терапия дала действительно прорывной результат [28–32].

На наш взгляд, описанный нами случай тоже можно отнести к таковым. Несмотря на большое количество работ, ранее не было описано ни одного успешного клинического случая терапии КПК в отношении регрессивных форм аутизма, хотя имеется достаточное количество данных о влиянии нейровоспаления на развитие регрессивного аутизма, так же как и о иммуномодулирующей функции стволовых клеток. Для пациентов с регрессивным аутизмом характерны иммунные нарушения, повышение выработки провоспалительных цитокинов, нарушения гематоэнцефалического барьера и подострое воспаление в ткани мозга [33]. Провоспалительные цитокины, проникая через гемато-энцефалический барьер, влияют на микроглию и астроглию, что приводит к нарушению прунинга и синаптической передачи [34]. Микроанатомически у пациентов с аутизмом наблюдается уменьшение длины дендритов (особенно в лобной, височной и моторной коре), увеличение числа корковых

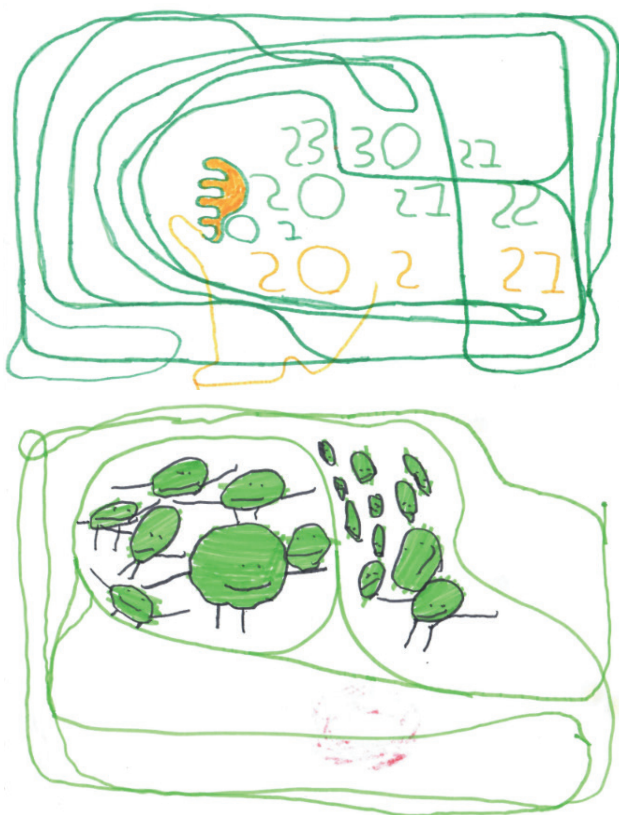


Рис. 3. Рисунки пациента до начала лечения.

колонок при уменьшении их объема, размытые границы серого и белого вещества [35, 36]. Провоспалительный иммунный статус таких пациентов обуславливает склонность к неадекватному ответу иммунной системы на провоцирующие факторы (инфекции, иммунизация) и выработке аутоантител к собственным тканям, что нередко приводит к регрессу приобретенных ранее навыков и нарастанию аутистической симптоматики [37, 38]. Как подтверждение можно встретить исследования по успешному применению противовоспалительной терапии для лечения регрессивного аутизма [39, 40]. Многочисленные исследования показали, что стволовые клетки (СК) обладают иммуномодулирующим эффектом, заключающимся в подавлении активности факторов врожденного иммунитета (дендритных клеток, естественных киллеров, комплемента), функций цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Кроме того, СК транслируют свои функции другим клеткам, в частности регуляторным Т-лимфоцитам, что определяет эффективность клеточной терапии даже после лизиса введенных стволовых клеток [41–43]. Указание на регресс и развитие заболевания после двух лет на фоне инфекци-

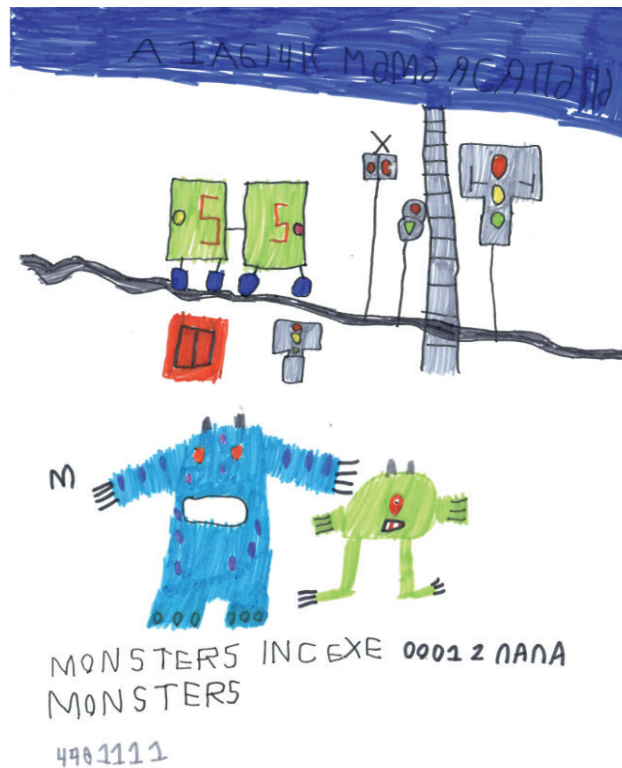


Рис. 4. Рисунки пациента через 6-9 месяцев.

онного заболевания позволяет предположить наличие у нашего пациента регрессивной формы аутизма, для которой в наибольшей степени характерны иммунные нарушения [33]. Это предположение позволяет объяснить выраженную положительную динамику у фармако-резистентного пациента на фоне терапии КПК. Однако, необходимо отметить, что описанный случай является на сегодняшний день единственным, и для подтверждения гипотезы необходимо проведение расширенных клинических исследований на большой выборке пациентов с регрессивными формами аутизма, а также проведение иммунобиохимических исследований, подтверждающих аномальный иммунный статус пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение клеток пуповинной крови характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием существенных нежелательных побочных явлений. Применение ядросодержащих КПК у пациента с регрессивным аутизмом привело к значительному улучшению когнитивных функций и снижению выраженности аутистических симптомов. Выявлена

положительная динамика в виде развития восприятия, снижения соматосенсорных нарушений, нормализации эмоционального статуса, развития социализации и коммуникативных способностей. Полная отмена нейрорепитивной терапии также является важным позитивным результатом проведенного лечения. Описанный случай служит доказательством того, что применение КПК при некоторых формах аутизма у детей может привести к значительному улучшению состояния.

История публикации:

Статья поступила: 17.05.2023

Статья принята: 07.09.2023

Публикация: 20.09.2023

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в исследование и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Морозова Я.В., Смирнов В.Н., Макаров И.В., Емелина Д.А. Применение ядросодержащих клеток пуповинной крови в лечении регрессивного аутизма: клинический случай // Consortium Psychiatricum. 2023. Т.4, №4. CP9300. doi: 10.17816/CP9300

Информация об авторах

***Яна Вячеславовна Морозова**, к.м.н., Старший научный сотрудник лаборатории стволовых клеток человека, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-0749>
E-mail: yanamorozova0@gmail.com

Владимир Николаевич Смирнов, д.б.н., Академик РАН, Руководитель лаборатории стволовых клеток человека, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5042-6534>

Игорь Владимирович Макаров, д.м.н., Профессор, Заведующий отделением детской психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; Профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Дарья Андреевна Емелина, к.м.н., Научный сотрудник отделения детской психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Iles A. Autism Spectrum Disorders. Prim Care. 2021 Sep;48(3):461-73. doi: 10.1016/j.pop.2021.04.003.
2. Yin J, Schaaf CP. Autism genetics — an overview. PrenatDiagn. 2017;37(1):14-30. doi: 10.1002/pd.4942.
3. Bhandari R, Paliwal JK, Kuhad A. Neuropsychopathology of autism spectrum disorder: complex interplay of genetic, epigenetic, and environmental factors. Adv Neurobiol. 2020;24:97-141. doi: 10.1007/978-3-030-30402-7_4.
4. Thapar A, Rutter M. Genetic advances in autism. J Autism Dev Disord. 2021;51(12):4321-32. doi: 10.1007/s10803-020-04685-z.
5. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. Int Rev Psychiatry. 2018;30(1):78-95. doi: 10.1080/09540261.2018.1458706.
6. Persico AM, Ricciardello A, Cucinotta F. The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome. Handbook of clinical neurology. 2019;165:391-414. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00024-1.
7. Shmakova OP. Structural and dynamic features of early disability due to mental diseases. Pulse. 2020;22(10):62-7 (2020). doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-62-67. Russian.
8. Donegan JJ, Lodge DJ. Stem cells for improving the treatment of neurodevelopmental disorders. Stem Cells Dev. 2020;29(17):1118-30. doi: 10.1089/scd.2019.0265.
9. Larjani B, ParhizkarRoudsari P, Hadavandkhani M, Alavi-Moghadam S, Rezaei-Tavirani M, Goodarzi P, Sayahpour FA, Mohamadi-Jahani F, Arjmand B. Stem cell-based models and therapies: a key approach into schizophrenia treatment. Cell Tissue Bank. 2021;22(2):207-23. doi: 10.1007/s10561-020-09888-3.
10. Sun JM, Song AW, Case LE, Mikati MA, Gustafson KE, Simmons R, Goldstein R, Petry J, McLaughlin C, Waters-Pick B, Chen LW, Wease S, Blackwell B, Worley G, Troy J, Kurtzberg J. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled trial. Stem Cells Trans Med. 2017;6(12):2071-8. doi: 10.1002/sctm.17-0102.
11. Romanov YA, Tarakanov OP, Radaev SM, Dugina TN, Ryaskina SS, Darevskaya AN, Morozova YV, Khachatryan WA, Lebedev KE, Zotova NS, Burkova AS, Sukhikh GT, Smirnov VN. Human allogeneic AB0/Rh-identical umbilical cord blood cells in the treatment of juvenile patients with cerebral palsy. Cytotherapy. 2015;17(7):969-78. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.010.
12. Surugiu R, Olaru A, Hermann DM, Glavan D, Catalin B, Popa-Wagner A. Recent advances in mono- and combined stem cell therapies of stroke in animal models and humans. Int J Mol Sci. 2019;20(23):6029. doi: 10.3390/ijms20236029.
13. Peng X, Song J, Li B, Zhu C, Wang X. Umbilical cord blood stem cell therapy in premature brain injury: Opportunities and challenges. J Neurosci Res. 2020;98(5):815-825. doi: 10.1002/jnr.24548.
14. Wang SM, Lee CU, Lim HK. Stem cell therapies for Alzheimer's disease: is it time? Curr Opin Psychiatry. 2019;32(2):105-16. doi: 10.1097/YCO.0000000000000478.

15. Ternovoy S, Ustyuzhanin D, Morozova Y, Shariya M, Roldan-Valadez E, Smirnov V. Functional MRI evince the safety and efficacy of umbilical cord blood cells therapy in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;224:175–7. doi: 10.1016/j.schres.2020.09.028.
16. Morozova YV, Radaev SM, Voronova EI, Emelina DA. Umbilical cord blood cells in the treatment of patients with schizophrenia in remission. *Genes & Cells.* 2021;16(1):75–81. doi: 10.23868/202104012. Russian.
17. Lv YT, Zhang Y, Liu M, Qiuwaxi JN, Ashwood P, Cho SC, Huan Y, Ge RC, Chen XW, Wang ZJ, Kim BJ, Hu X. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J Transl Med.* 2013;11:196. doi: 10.1186/1479-5876-11-196.
18. Murias M, Major S, Compton S, Buttinger J, Sun JM, Kurtzberg J, Dawson G. Electrophysiological biomarkers predict clinical improvement in an open-label trial assessing efficacy of autologous umbilical cord blood for treatment of autism. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(11):783–791. doi: 10.1002/sctm.18-0090.
19. Chez M, Lepage C, Parise C, Dang-Chu A, Hankins A, Carroll M. Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(4):333–341. doi: 10.1002/sctm.17-0042.
20. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, Taylor PE, Stevens CE. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995 Oct 24;92(22):10119–22. doi: 10.1073/pnas.92.22.10119.
21. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. *International Society of Hematotherapy and Graft Engineering.* 1996 Jun;5(3):213–26. doi: 10.1089/scd.1.1996.5.213.
22. Pranke P, Hendriks J, Alespeiti G, Nardi N, Rubinstein P, Visser J. Comparative quantification of umbilical cord blood CD34+ and CD34+ bright cells using the ProCount-BD and ISHAGE protocols. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(7):901–6. doi: 10.1590/s0100-879x2006000700008.
23. Mayes SD. Brief report: checklist for autism spectrum disorder: most discriminating items for diagnosing autism. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(3):935–9. doi: 10.1007/s10803-017-3401-0.
24. Mahapatra S, Vyshedskiy D, Martinez S, Kannel B, Braverman J, Edelson SM, Vyshedskiy A. Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) norms: a “Growth Chart” for ATEC score changes as a function of age. *Children (Basel).* 2018;5(2):25. doi: 10.3390/children5020025.
25. Panasyuk AY. [Adapted version of D. Wexler’s method (WISC)]. Moscow: Institute of Hygiene for Children and Adolescents of the Ministry of Health of the USSR; 1973. p. 80. Russian.
26. Eggermont JJ. Auditory brainstem response. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:451–64. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00030-8.
27. Maric DM, Papic V, Radomir M, Stanojevic I, Sokolovac I, Milosavljevic K, Maric DL, Abazovic D. Autism treatment with stem cells: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8075–80. doi: 10.26355/eurrev_202008_22491.
28. Shroff G. Human embryonic stem cells in the treatment of autism: a case series. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(3-4):12–6.
29. Kobinia GS, Zaknun JJ, Pabinger C, Laky B. Case report: autologous bone marrow derived intrathecal stem cell transplant for autistic children – a report of four cases and literature review. *Front Pediatr.* 2021;9:620188. doi: 10.3389/fped.2021.620188.
30. Okur SÇ, Erdoğan S, Demir CS, Günel G, Karaöz E. The effect of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation in a patient with cerebral palsy: a case report. *Int J Stem Cells.* 2018;11(1):141–7. doi: 10.15283/ijsc17077.
31. Zhang C, Huang L, Gu J, Zhou X. Therapy for cerebral palsy by human umbilical cord blood mesenchymal stem cells transplantation combined with basic rehabilitation treatment: a case report. *Glob Pediatr Health.* 2015;2:2333794X15574091. doi: 10.1177/2333794X15574091.
32. Prosperi M, Guiducci L, Peroni DG, Narducci C, Gaggini M, Calderoni S, Tancredi R, Morales MA, Gastaldelli A, Muratori F, Santocchi E. Inflammatory biomarkers are correlated with some forms of regressive autism spectrum disorder. *Brain Sci.* 2019;9(12):366. doi: 10.3390/brainsci9120366.
33. Liberman AC, Trias E, da Silva Chagas L, Trindade P, Dos Santos Pereira M, Refojo D, Hedin-Pereira C, Serfaty CA. Neuroimmune and inflammatory signals in complex disorders of the central nervous system. *Neuroimmunomodulation.* 2018;25(5-6):246–70. doi: 10.1159/000494761.
34. Prem S, Millonig JH, DiCicco-Bloom E. Dysregulation of neurite outgrowth and cell migration in autism and other neurodevelopmental disorders. *Adv Neurobiol.* 2020;25:109–53. doi: 10.1007/978-3-030-45493-7_5.
35. Donovan AP, Basson MA. The neuroanatomy of autism — a developmental perspective. *J Anat.* 2017;230(1):4–15. doi: 10.1111/joa.12542.
36. Tamouza R, Fernell E, Eriksson MA, Anderlid BM, Manier C, Mariaselvam CM, Boukouaci W, Leboyer M, Gillberg C. HLA Polymorphism in regressive and non-regressive autism: a preliminary study. *Autism Res.* 2020;13(2):182–186. doi: 10.1002/aur.2217.
37. Enstrom A, Onore C, Tarver A, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen L, Van de Water J, Ashwood P. Peripheral blood leukocyte production of BDNF following mitogen stimulation in early onset and regressive autism. *Am J Biochem Biotechnol.* 2008;4(2):121–29. doi: 10.3844/ajbbbsp.2008.121.129.
38. Malek M, Ashraf-Ganjouei A, Moradi K, Bagheri S, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Prednisolone as adjunctive treatment to risperidone in children with regressive type of autism spectrum disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(2):39–45. doi: 10.1097/WNF.0000000000000382.
39. Golla S, Sweeney JA. Corticosteroid therapy in regressive autism: preliminary findings from a retrospective study. *BMC Med.* 2014;12:79. doi: 10.1186/1741-7015-12-79.
40. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif.* 2020;53(1):e12712. doi: 10.1111/cpr.12712.
41. Luque-Campos N, Contreras-López RA, Jose Paredes-Martínez M, Torres MJ, Bahraoui S, Wei M, Espinoza F, Djouad F, Elizondo-Vega RJ, Luz-Crawford P. Mesenchymal stem cells improve rheumatoid arthritis progression by controlling memory T cell response. *Front Immunol.* 2019;10:798. doi: 10.3389/fimmu.2019.00798.
42. Damien P, Allan DS. Regenerative therapy and immune modulation using umbilical cord blood-derived cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(9):1545–54. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.022.

Междисциплинарная диагностика расстройства аутистического спектра с использованием DC:0-5™: клинический случай

The interdisciplinary diagnostics of autism spectrum disorder using DC:0-5™: a case report

doi: 10.17816/CP14783

Клинический случай

Galina Skoblo¹, Svetlana Trushkina²

¹ Association of Child Psychiatrists and Psychologists,
Moscow, Russia

² Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Галина Скобло¹, Светлана Трушкина²

¹ Ассоциация детских психиатров и психологов, Москва,
Россия

² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: The Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood (DC:0-5™) is widely used in many Western countries. For Russian specialists, such classification represents a relatively new tool for the comprehensive diagnosis of mental disorders in children from birth to the five-year-old threshold. The purpose for presenting this case study report is to showcase the practical application of the DC:0-5™.

AIM: This study aims to illustrate the diagnostic process according to the DC:0-5™ criteria using the example of a specific clinical case report involving the collaborative efforts of two specialists: a child psychiatrist and a clinical child psychologist.

METHODS: DC:0-5™ consists of five axes. The main axis focuses on clinical diagnosis criteria for mental disorders, considering their age specificity. The remaining four axes allow one to take into account and specify data related to biological, social, and psychological factors, which play a crucial role in understanding the causes and characteristics of a mental disorder in a child.

RESULTS: In the examined case, an analysis of symptoms by means of the Clinical Disorders axis revealed that they were consistent with the diagnostic criteria for autism spectrum disorder. The use of the remaining axes supplemented the clinical diagnosis with specific details about the adverse physical health factors in the child, a high cumulative stress burden, significant developmental delays in the emotional, speech, and social dimensions, as well as dysfunction in the mother-child dyad. Since the parents declined medication for their son, this information proved crucial in developing a support program for both the child and the family.

CONCLUSION: The comprehensive diagnostic approach using the DC:0-5™ axes proved highly effective, not only in psychiatric diagnosis but also in establishing goals and objectives for subsequent intervention. Its application in psychiatric, clinical psychology, and corrective educational practices has the potential to make support for children in their early years a more personalized and family-oriented undertaking.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Распространенная во многих западных странах Диагностическая классификация нарушений психического здоровья и развития в младенчестве и раннем детстве (Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood, DC:0–5™) является для российских специалистов достаточно новым инструментом комплексной диагностики психических расстройств у детей от рождения до пяти лет. Представление клинического случая имело целью проиллюстрировать применение DC:0–5™ на практике.

ЦЕЛЬ: Продемонстрировать проведение диагностики по критериям DC:0–5™ на примере конкретного клинического случая при совместном участии двух специалистов — детского психиатра и детского клинического психолога.

МЕТОДЫ: DC:0–5™ состоит из пяти осей. Основная ось клинического диагноза содержит критерии психических расстройств с учетом их возрастной специфики. Четыре дополнительные оси позволяют учесть и конкретизировать данные о влиянии биологических, социальных и психологических факторов, играющих важную роль в понимании причин и особенностей психического расстройства у ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В рассматриваемом случае анализ симптоматики по оси клинических расстройств показал ее соответствие диагностическим критериям расстройства аутистического спектра. Использование остальных осей дополнило клинический диагноз конкретизированной информацией о неблагоприятных факторах физического здоровья ребенка, высоком уровне кумулятивной стрессовой нагрузки на него, выраженном отставании в развитии в эмоциональной, речевой и социальной сферах, нарушениях функционирования материнско-детской диады. С учетом отказа родителей от медикаментозного лечения сына эти данные оказались важными для разработки программы помощи ребенку и семье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Комплексная диагностика с применением осей DC:0–5™ показывает высокую эффективность как в плане постановки психиатрического диагноза, так и в плане определения целей и задач последующего вмешательства. Использование ее в коррекционно-педагогической, клинико-психологической и психиатрической практике способно сделать помощь детям первых лет жизни более персонализированной и семейно-ориентированной.

Keywords: DC:0-5™; autism spectrum disorder; case report

Ключевые слова: DC:0-5™; расстройство аутистического спектра; клинический случай

ВВЕДЕНИЕ

Создание и внедрение в практику DC:0–5™ (Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood) — значимое явление для междисциплинарной диагностики ранних нарушений психического здоровья [1]. Разработанная ведущими мировыми специалистами применительно к возрасту от младенчества до 5 лет включительно, в настоящее время она переведена и издана во многих зарубежных странах. В России в 2022 году вышел адаптированный перевод этой классификации [2], и есть данные о том, что она уже начала применяться в отечественной психолого-психиатрической практике [3, 4]. DC:0–5™

содержит перекрестные ссылки на МКБ–10 и DSM–5, что делает возможным ее использование в качестве дополняющей их диагностической системы.

Диагностика по DC:0–5™ проводится по пяти осям [5]. Наряду с главной осью клинических расстройств она включает в себя четыре дополнительные оси, отражающие воздействие на маленького ребенка ряда факторов, принципиально важных в плане развития у него психических нарушений. Среди них можно выделить: особенности функционирования семейной системы, кумулятивную стрессовую нагрузку на ребенка и семью, показатели биологического здоровья и возрастной зрелости ребенка. Полученные междисциплинарные данные способствуют организации более

адекватной и комплексной помощи для каждого конкретного случая [6].

Целью данной работы была демонстрация проведения диагностики по критериям DC:0-5™ на примере конкретного клинического случая при совместном участии двух специалистов — детского психиатра и детского клинического психолога.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент

Мальчик Павел (имя изменено), возраст на момент первого обращения — 3 года 1 месяц. Родители: мать — 44 года, образование высшее, домохозяйка, до рождения Павла имела собственный небольшой бизнес; отец — 44 года, образование высшее, инженер, работает по специальности. Других детей в семье нет. Семья проживает в одном из городов Московской области, материально-жилищные условия отмечены как хорошие.

Жалобы родителей при обращении: отставание в речевом развитии сына, упрямство с непослушанием и отказом от общения, страхи, стереотипные действия.

Анамнез

В течение года перед беременностью и на всем ее протяжении семья переживала трагическую жизненную ситуацию, связанную с исчезновением, длительным розыском и затем — известием о гибели старшего сына-подростка. Беременность незапланированная, решение о ее сохранении было принято матерью, в том числе и как попытка эмоционально восполнить потерю старшего ребенка.

Роды прошли на 34-й неделе естественным путем. Вес при рождении составил 2650 г, оценка по шкале Апгар — 6–7 баллов. Вскармливание искусственное. Первый месяц после рождения мальчик с матерью провели в стационаре. Ребенок был выписан с диагнозом «церебральная ишемия, синдром угнетения ЦНС (центральной нервной системы)», позже наблюдался неврологом амбулаторно.

До 10–11 месяцев развитие ребенка не вызывало у родителей беспокойства. Он был спокойным, хорошо ел и спал, много улыбался, мог хохотать, не боялся никакого шума, с удовольствием наблюдал за ремонтными работами в квартире. Со слов матери, он ее радовал. Садиться самостоятельно начал в 9 месяцев,

ползать — в 10, стоять без поддержки — в 11, ходить — в 11 с половиной месяцев. Лепетать начал после 8 месяцев. В 9 месяцев в связи с задержкой моторного развития неврологом было назначено интенсивное амбулаторное лечение в форме инъекций (родители затруднились сообщить, какие именно препараты использовались) и массажа, во время которых мальчик сильно возбуждался и плакал.

После 11 месяцев Павел стал плохо спать, появилась выраженная боязливость, с 12 месяцев ребенок стал раскачиваться в кроватке. На втором и третьем году жизни мальчик оставался очень беспокойным: прислушивался к каждому звуку, мог часами плакать из-за шумов в соседней квартире, при засыпании нуждался в очень долгом укачивании на руках вплоть до трехлетнего возраста. Боялся посторонних, плакал и прятался от них. Испытывал сильный страх перед своим дедушкой, который возил его на медицинские процедуры; в машине у Павла возникала рвота. Раскачивания спустя несколько месяцев после появления стали происходить уже при любом недовольстве ребенка. К ним присоединились стереотипные действия в форме падений на колени и ударов головой об пол или стену. Родители отмечали также упорное стремление сына подолгу контактировать с льющейся водой, изображая мытье посуды. Также он часами мог следить за работающей стиральной машиной или, стоя на подоконнике, наблюдать за движением ветвей деревьев за окном. Не позволял мыть себе голову. Начал грызть ногти, обкусывая их до повреждения кожи. На запреты сильно раздражался, кричал и пытался ударить. Не пытался произнести первые слова в 12–15 месяцев. По назначению невролога детской поликлиники ребенок получал лечение стимулирующего и седативного действия, в том числе перициазинном, при применении которого возникла неукротимая рвота, в результате чего препарат был отменен. В 18 месяцев амбулаторно удалили младенческую поверхностную гемангиому на волосистой части головы без присутствия матери. Ситуация внезапного, хотя и кратковременного, разлучения с матерью, а также сама медицинская процедура вызвали у ребенка чрезвычайно сильный страх. Вскоре после этого мальчик подвергся нападению собаки, что вызвало у него сильный испуг с непроизвольной дефекацией. К двум годам на короткое время появилась автономная речь, которую мальчик мог использовать

при игре, но не в общении. В 2,5 года Павел засунул в нос вишневую косточку, в результате чего стал задыхаться. Для ее извлечения был доставлен в медицинское учреждение. После этого автономная речь в игре исчезла.

Для сферы семейных отношений на протяжении двух последних лет были характерны высокая озабоченность матери состоянием здоровья (в первую очередь — физическим состоянием) сына, ее частые реакции раздражения на «ненормальное» поведение мальчика и гневные вспышки в адрес мужа и сына, а также постоянное протестное поведение Павла в форме крика, плача, попыток спрятаться, ударить взрослого или самому биться головой в ответ на требования матери. Общение ребенка со сверстниками или взрослыми вне семейного круга полностью отсутствовало, так же как и интерес мальчика к другим детям.

Статус

Ребенок был осмотрен во время домашнего визита в присутствии обоих родителей двумя специалистами — детским психиатром и детским клиническим психологом.

Физическое развитие соответствовало возрасту. Внешние стигмы дизэмбриогенеза отсутствовали. Налаживание контакта с ребенком было сильно затруднено из-за его отказа общаться и стремления спрятаться, что продолжалось более 30 минут. Благодаря применению техник установления контакта мальчик стал более податливым, согласился остаться в одной комнате со взрослыми, однако держался в стороне, избегал взглядов в глаза, в общение не вступал. При этом напряженно вслушивался в рассказы родителей о нем. Родители, не стесняясь присутствия сына, подробно излагали обстоятельства его заболевания и давали свои оценки происходящему с ним. Для обращения к родителям Павел использовал жесты и некоторые слоги, при этом обращенную речь понимал хорошо. При попытках родителей взаимодействовать с ним в большинстве случаев отказывался выполнять их просьбы и требования, криками выказывал свое недовольство и убегал в другую комнату, где включал на полную громкость детские песни и подолгу раскачивался корпусом. Со слов матери, такое поведение повторяется постоянно. Удалось организовать короткий эпизод игры мальчика с отцом.

Действия ребенка в игре представляли собой однообразные соединения деталей конструктора, которые он сопровождал негромким, никому не адресованным мычанием. Отец в игровом взаимодействии с сыном проявлял настойчивость в стремлении «правильно» организовать игру и подсказать Павлу ход его действий. Ребенок его усилия игнорировал. По просьбе отца Павел без затруднений и ошибок показывал на картинках предметы, животных и буквы, которые тот ему называл. Со слов отца, мальчик недавно за пять дней выучил весь алфавит.

Беседа с родителями и наблюдение за стилем взаимодействия в семье выявили ряд характерных особенностей. Мать в ходе встречи большей частью находилась в состоянии тревожного напряжения. Содержание ее высказываний составляли страх за сына и поиск путей помощи ему. При этом большая часть предлагаемых ею решений была мало связана с текущим состоянием Павла. Это могли быть, например, рассуждения о том, с какого возраста лучше отдавать его в школу или как помочь ему в дальнейшем поступить в ВУЗ. Со специалистами она общалась охотно, была многословна. Обращения матери к сыну преимущественно носили характер замечаний, одергиваний или критики, которые тот внешне игнорировал. Наблюдались редкие попытки Павла привлечь внимание матери звуками или жестами, однако ни одно из них не было ею замечено. Со слов матери, она часто кричит на ребенка, постоянно раздражена и испытывает приступы ярости, во время которых может физически наказать сына, применяя ремень. Обращения отца к сыну выглядели мягкими и спокойными. Характерной особенностью отцовского отношения было его стремление детально объяснять трехлетнему сыну последствия различных опасностей (прикосновения к электрическим розеткам, несоблюдение правил дорожного движения и т.п.). Отношения родителей между собой выглядели хорошо налаженными. Оба родителя высказали сомнение в действенности медикаментозного лечения ребенка и опасение развития у него аллергических реакций, в связи с чем отказались от терапии.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Матери Павла была рекомендована консультация психиатра, по результатам которой ей был поставлен диагноз: «Рекуррентное депрессивное расстройство»;

текущий эпизод умеренной тяжести (F33.1)». Лечащий врач в качестве особенностей ее состояния отметил хронический характер депрессии и полиморфность состояния (с симптомами тревоги, апатии и суицидальными мыслями). Был назначен длительный курс антидепрессантов, которые она аккуратно принимала. Кроме того, были проведены психообразовательные беседы с обоими родителями, и отдельно с матерью на тему родительско-детских отношений.

Осмотр спустя три месяца показал, что в состоянии как матери, так и ребенка наступили улучшения, связанные в основном с эмоциональной стабилизацией. По свидетельству матери, у нее прекратились приступы гнева. Ребенок также стал спокойнее и у него заметно улучшился контакт с другими родственниками. В его речи появились звукоподражания и первые слова. Склонность Павла к негативизму продолжала сохраняться, однако при протестах он перестал биться головой. В целом стереотипные действия стали менее интенсивными, но они возобновлялись с прежней силой при возрастании тревоги. Повышенная чувствительность к звукам сохранилась.

Квалификация случая по диагностическим критериям DC:0-5™

Квалификация клинического случая состояла из следующих этапов: 1) оценка медицинской части анамнеза и квалификация психического состояния ребенка; 2) оценка стрессовой нагрузки на ребенка и семью, возрастного развития ребенка и контекста семейных отношений с заполнением стандартных табличных форм, приведенных в DC:0-5™; 3) обсуждение результатов и разработка рекомендаций к терапевтическому вмешательству. Первый этап проводился детским психиатром, второй — клиническим психологом, третий — совместно. Для изложения данных использовалась рекомендованная в DC:0-5™ последовательность оценивания осей: сначала ось III, затем — оси IV, V, II и, наконец, ось I.

Ось III: Условия и факторы физического здоровья. В анализируемом случае на состояние здоровья оказали влияние такие факторы как недоношенность, малый вес при рождении и гипоксически-травматическое поражение ЦНС в родах, из-за чего ребенок первый месяц жизни находился в стационаре с диагнозом «Церебральная ишемия, синдром угнетения ЦНС». Кроме того, есть высокая вероятность, что в дальнейшем имела место

перинатальная энцефалопатия с небольшой задержкой моторного развития. Ее наличие подтверждается длительным амбулаторным наблюдением и назначениями невролога (подробности неврологического диагноза, поставленного в поликлинике, родители сообщить не смогли). Хорошее общее физическое состояние ребенка и его удовлетворительное развитие до 10-11 месяцев позволяют предположить, что перинатальная энцефалопатия была легкой степени. Поверхностная младенческая гемангиома волосистой части головы, удаленная в 18 месяцев, не имела какого-либо прямого влияния на здоровье ребенка.

Ось IV: Психосоциальные и средовые стресс-факторы. Ось содержит подробный перечень стрессовых воздействий, которые могут быть связаны с психическим состоянием ребенка. Каждый выявленный в конкретном случае стресс-фактор оценивается с точки зрения его длительности, тяжести и внезапности. Специалисту предлагается заполнить приведенную в руководстве форму (табл. 1).

Ось V: Компетенции ребенка. В DC:0-5™ предлагается проводить оценку уровня развития ребенка по пяти областям (табл. 2). Информация может быть получена из различных источников: бесед с родителями, наблюдений за ребенком в общении и игре, таблиц развития и стандартизированных тестов.

Ось II: Контекст отношений. Специалисту предлагается заполнить стандартную табличную форму «Параметры родительской заботы» (табл. 3) и сделать вывод об уровне адаптивного функционирования в каждой диаде, а также о необходимости вмешательства.

Адаптивное функционирование диады «мать-ребенок» было отнесено к третьему уровню, диапазон отношений — «от находящихся в зоне риска до нарушенных». Этот уровень предполагает, что сложившиеся отношения могут негативно сказываться на состоянии и развитии ребенка, вследствие чего показано терапевтическое вмешательство.

Объем статьи не позволяет привести подробную оценку отношений Павла с отцом. Укажем лишь, что функционирование диады «отец-ребенок» было отнесено к более благополучному, но тем не менее достаточно проблемному второму уровню отношений — «от напряженных до вызывающих беспокойство». В этом случае показано дальнейшее наблюдение, не исключающее вмешательства.

Таблица 1. Психосоциальные и средовые стрессоры

Стрессоры	Возраст появления	Комментарии с указанием длительности и тяжести воздействия
Наличие психической травмы у значимого взрослого	До рождения	Длится до настоящего времени, стресс высокой интенсивности для всей семьи
Психическое заболевание у члена семьи (депрессия матери)	До рождения	На протяжении беременности и до настоящего времени
Воздействие стрессоров в связи с психической травмой во время беременности матери	До рождения	На протяжении беременности, высокая интенсивность стресса для матери
Болезненные или пугающие медицинские процедуры	9 мес.	В течение двух месяцев, высокая интенсивность стресса для ребенка
Физическое насилие в отношении ребенка (наказания)	12 мес.	До настоящего времени
Разлучение ребенка с матерью (при проведении медицинской процедуры) и сама процедура	18 мес.	Кратковременное, внезапное, высокоинтенсивное воздействие
Нападение животного	18 мес.	Кратковременное, внезапное, высокоинтенсивное воздействие

Таблица 2. Интегративная оценка компетенций ребенка по сферам развития

Уровень компетентности в сфере развития	Эмоциональная сфера	Социальные и межличностные отношения	Речевая и социальная коммуникация	Когнитивная сфера	Физическое и двигательное развитие
Превосходит ожидаемый уровень	-	-	-	-	-
Соответствует возрастным нормам	-	-	-	-	V
Компетенции проявляются непостоянно или только возникают	-	-	V	V	-
Задержка или нарушение развития	V	V	-	-	-

Таблица 3. Параметры родительской заботы (мать)

Параметры родительской заботы	Влияние на качество отношений		
	Сильная сторона	Область, не вызывающая беспокойства	Проблемная область
Обеспечение физической безопасности	V	-	-
Удовлетворение базовых потребностей (питание, гигиена, одежда, жилищные условия, медицинское обслуживание)	V	-	-
Психологическая поддержка и эмоциональная вовлеченность во взаимодействие с ребенком	-	-	V
Организация режима дня и повседневной деятельности	V	-	-
Распознавание эмоциональных потребностей и сигналов ребенка и реагирование на них	-	-	V
Утешение ребенка во время дистресса	-	-	V
Обучение и социальное взаимодействие	-	-	V
Социализация	-	-	V
Приучение к дисциплине	-	V	-
Участие в играх и приносящей радость деятельности	-	-	V
Проявление интереса к личным переживаниям и точке зрения ребенка	-	-	V
Способность учитывать уровень и динамику развития	-	-	V
Способность справляться с амбивалентными чувствами, возникающими в отношениях с ребенком	-	-	V

Ось I: Клинические расстройства. Анализ симптоматики ребенка в рамках Оси I позволяет поставить ему диагноз «Расстройство аутистического спектра (РАС)». В данном случае соблюдены все обязательные диагностические критерии этого расстройства по DC:0–5™. Так, в сфере социальной коммуникации (первый диагностический блок) имеют место, по крайней мере, четыре симптома из необходимых трех для постановки диагноза: атипичное социальное дистанцирование, ограниченная способность инициировать совместное внимание, атипичный зрительный контакт, отсутствие интереса к сверстникам. Повторяющееся или ограниченное поведение (второй диагностический блок) представлено тремя симптомами из необходимых двух: двигательные и игровые стереотипии, чрезмерная фиксация на предметах и явлениях, атипичная сенсорная чувствительность. Выявленная симптоматика значительно влияет на функционирование ребенка и его семьи, что является еще одним из обязательных критериев расстройства. Среди сопутствующих характеристик, в пользу диагноза по критериям DC:0–5™, могут быть отмечены задержка общего и речевого развития, недоношенность и рождение с малым весом. Также данный случай подтверждает отмеченную в МКБ–10 и разделяемую в DC:0–5™ точку зрения о частом сочетании РАС с тревожно-фобическими расстройствами.

Рекомендации по терапевтическому вмешательству

С учетом отказа родителей от медикаментозного лечения сына им была рекомендована программа помощи, основанная на дальнейшем наблюдении ребенка и матери психиатром, мероприятиях по оптимизации материнско-детского взаимодействия, проведении коррекционно-педагогических мероприятий, занятиях по сенсорной интеграции и методике Floortime. Последняя представляет собой ежедневные серии коротких эпизодов недирективной игры родителя с ребенком (Floortime или «время на полу»), включающие в себя приемы стимулирования социально-эмоционального взаимодействия, которым родителя обучает специалист [7]. Конкретные мишени клинко-психологического вмешательства определились в ходе комплексной диагностики по осям DC:0–5™.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование Оси I DC:0–5™, содержащей четкие критерии 42 ранних психопатологических синдромов, показало ее полезность в качестве инструмента для клинициста-диагноста при обследовании детей младшего возраста. Однако планирование терапевтических воздействий на основе одной лишь Оси I зачастую оказывается для детского психиатра достаточно затруднительным. Это может быть связано, в первую очередь, с возрастными ограничениями медикаментозного лечения и/или как в анализируемом случае — с отказом родителей ребенка от него. Кроме того, клинический диагноз сам по себе не предполагает информации об особенностях патогенеза состояния конкретного пациента.

Эта информация раскрывается в процессе тщательного сбора анамнеза (Оси III и IV) и анализа дополнительных данных обследования (Оси V и II). В обсуждаемом случае по Оси III выявлены неблагоприятные биологические факторы физического здоровья ребенка, которые, однако, не оказали прямого влияния на возникновение и течение его основного психического расстройства. Вместе с тем косвенное влияние на появление у него симптоматики РАС и ее расширение могли иметь многочисленные стрессоры, зафиксированные по оси IV. В части их имеется достаточно четкая временная связь с начальной и последующей клиникой РАС. Например, заметное ухудшение психического состояния ребенка в 10–11 месяцев, по всей видимости, было связано с перенесенным опытом интенсивных, болезненных и пугающих медицинских процедур. Данные Оси V свидетельствуют о уже выраженном отставании в сфере эмоционального развития, а также в сферах социальных и межличностных отношений. Результаты обследования по Оси II выявляют значительные нарушения в функционировании диады «мать–ребенок». Четкая структурированность и табличная форма представления показателей этой оси позволяют определить точки оптимизации материнского стиля.

Хроническая депрессия матери, выявленная в ходе дополнительного психиатрического обследования, могла быть одним из факторов, нарушающим ее взаимодействие с ребенком. Назначение ей лечения с применением антидепрессантов в сочетании с психообразовательными мероприятиями привели к заметному улучшению материнско-детского

взаимодействия и определенному прогрессу в развитии ребенка. Следует подчеркнуть, что это произошло при отсутствии какой-либо терапии, направленной на него самого. Это еще раз подтверждает значение тесной связи маленького ребенка с матерью, настолько важное, что состояние его психического здоровья способно улучшаться при одной лишь стабилизации материнско-детских отношений [8].

В отношении построения дальнейшей коррекционной программы следует отметить обстоятельство, еще мало учитываемое в отечественной детской психиатрии раннего возраста. Речь идет о таком критерии РАС, выделенном в Оси I и существующем также в DSM-5, как атипичная сенсорная чувствительность. Она имеет место в описанном случае, касаясь конкретно изменений сенсорики в слуховой, тактильной и, возможно, вестибулярной и проприоцептивной областях. Патогенетическая роль сенсорных изменений в клинической картине РАС и их коррекция активно изучается как за рубежом [7, 9–10], так и на данный момент в России [11, 12].

Переходя от обсуждения данного конкретного случая к возможностям широкого использования DC:0–5™ в отечественной практике, необходимо отметить ряд существенных моментов. Прежде всего, это относится к недостаточности организационных возможностей для проведения междисциплинарной оценки в условиях обычных амбулаторных приемов. Как правило, детский психиатр и клинический психолог проводят их отдельно друг от друга, что затрудняет последующую совместную оценку полученных данных и снижает ее объективность. В качестве решения этой проблемы, помимо совмещения приемов двух специалистов, может быть предложено использование современных технологий с применением видеосъемки, широко распространенных в настоящее время. Далее, при работе с DC:0–5™ приходится учитывать разницу в сложившихся диагностических подходах, существующую между западными и российскими психиатрическими, психологическими и коррекционно-педагогическими школами. При этом для психиатров эта задача облегчается наличием в клинической оси DC:0–5™ отсылок каждого диагноза к его аналогу в МКБ–10. Так, диагноз «Расстройство аутистического спектра» по DC:0–5™ соответствует диагнозу «Детский аутизм» (F84.0) по МКБ–10, где критерии этого расстройства для раннего возраста недостаточно освещены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рассматриваемом случае анализ симптоматики по оси клинических расстройств показал ее соответствии диагностическим критериям РАС, а именно: наличие необходимых симптомов в блоке социальной коммуникации и в блоке повторяющегося или ограничительного поведения. Комплексная диагностика с использованием остальных осей дополнила клинический диагноз конкретизированной информацией о неблагоприятных факторах физического здоровья ребенка, высоком уровне кумулятивной стрессовой нагрузки на него, выраженном отставании в развитии в эмоциональной, речевой и социальной сферах, нарушениях функционирования диады «мать–ребенок». Проведенная диагностика по осям DC:0–5™ позволила определить программу помощи ребенку и семье, основанную на продолжении наблюдения семьи психиатром, коррекционно-педагогических мероприятиях, занятиях по сенсорной интеграции и оптимизации материнско-детского взаимодействия.

В целом комплексная диагностика с применением осей DC:0–5™ показала свою полезность, как в плане постановки психиатрического диагноза, так и в плане определения целей и задач последующего вмешательства. Использование ее в психиатрической, клинико-психологической и коррекционно-педагогической практике, несомненно, способно сделать помощь детям первых лет жизни более персонализированной и семейно-ориентированной.

История публикации

Статья поступила: 03.10.2023

Статья принята: 28.11.2023

Публикация: 07.12.2023

Вклад авторов: Г.В. Скобло, С.В. Трушкина: проведение приема ребенка, консультирование семьи, анализ случая, написание текста статьи. 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.

Цитировать:

Скобло Г.В., Трушкина С.В. Междисциплинарная диагностика расстройства аутистического спектра с использованием DC:0-5™: клинический случай // Consortium Psychiatricum. 2023. Т.4, №4. CP14783. doi: 0.17816/CP14783

Сведения об авторах

Галина Викторовна Скобло, к.м.н., старший научный сотрудник, Ассоциация детских психиатров и психологов; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0628-2120>, e-Library SPIN-код: 4367-8267

***Светлана Валерьевна Трушкина**, к.псих.н., ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0628-2136>, e-Library SPIN-код: 3262-4059

E-mail: trushkinasv@gmail.com

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. DC:0-5™: Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood (Version 2.0). Washington, DC: Original work published 2016. ZERO TO THREE: Virtual Annual Conference; 2021.
2. DC:0-5™: Diagnosticheskaya klassifikatsiya narushenii psikhicheskogo zdorov'ya i razvitiya u detei: ot rozhdeniya do 5 let [DC:0-5™ Diagnostic classification of mental health and developmental disorders in children: from birth to 5 years]. Saint Petersburg: Skifiya; 2022. Russian.
3. Skoblo GV. Psychopathologic aspects of international diagnostic classification of mental health and developmental disorders in infancy and early childhood (DC:0-5™). Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detej i podrostkov. 2021;2:113-125. Russian.
4. Kravchenko AP, Arincina IA, Nasretidina ShF. Example of using DC:0-5™ – case presentation. In: Zvereva NV, Roshchina IF, editors. Polyakov Readings 2023: Proceedings of the 3rd All-Russian scientific and practical conference with international participation; 2023 March 23-24; Moscow, Russia. Moscow: MSUPE; 2023. 110-116 p. Russian.
5. Skoblo GV, Trushkina SV. DC:0-5™ Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood: promotion in Russia. Consortium Psychiatricum. 2022;3(4):76-79. doi: 10.17816/CP215.
6. Trushkina SV. Aid for young children with mental health disorders: an interdisciplinary approach. Meditsinskaya psikhologiya v Rossii. 2015;2(31):5.
7. Greenspan SI, Wieder S. Engaging autism: Using the floortime approach to help children relate, communicate, and think. Cambridge, MA: Da Cape Lifelong books; 2009. 448 p.
8. Muhamedrahimov RZH. Mat' i mladenec: psikhologicheskoe vzaimodejstvie [Mother and baby: psychological interaction]. Saint Petersburg: Rech'; 2003. 288 p. Russian.
9. Williams D. Autism and sensing. The unlost instinct. London: Jessica Kingsley Publishers, 1998. 131 p.
10. Soto TW, Ciaramitaro VM, Carter AS. Sensory over responsivity. Handbook of infant mental health. 4th ed. In: Zeanah CH, editor. NY: The Guilford Press; 2018. p. 330-344.
11. Manelis NG, Nikitina YuV, Ferroi LM, Komarova OP. Sensornye osobennosti detei s rasstrojstvami autisticheskogo spektra. Strategii pomoshchi [Sensory features of children with autistic spectrum disorders. Help strategies]. In: Khaustova AV, Manelis NG, editors. Moscow: MSUPE; 2018. 70 p. Russian.
12. Bogdashina OB. Sensorno-perceptivnye problemy pri autizme [Sensory-perceptual problems in autism]. Krasnoyarsk: KSPU named after V.P. Astafyev; 2014. 179 p. Russian.

Рекуррентные психотические эпизоды вследствие употребления синтетических катинонов: клинический случай монозиготных близнецов

Recurrent psychotic episodes induced by synthetic cathinones in a monozygotic twin with drug addiction: a case report

doi: 10.17816/CP13619

Клинический случай

Vsevolod Severtsev^{1,2}, Albina Budanova^{3,4}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

² Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³ Specialized Clinical Psychiatric Hospital No. 1, Krasnodar, Russia

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Всеволод Северцев^{1,2}, Альбина Буданова^{3,4}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Специализированная клиническая психиатрическая больница № 1», Краснодар, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

ABSTRACT

We have described a clinical case of psychotic disorder induced by synthetic cathinones in one drug-addicted monozygotic twin. This clinical case is unique, because it offers the opportunity to observe many features of the singularity of the dependence syndrome in twin brothers: drug choice; motivation to use drugs; and the development of multiple, longlasting psychoses in one of the brothers. We pursued a twelve-month follow-up of this case. The case substantiates the paucity of a fundamental understanding of mental disorders and highlights the importance of further research into the clinical features of drug-induced psychoses, especially those induced by novel psychoactive substances such as synthetic cathinones.

АННОТАЦИЯ

В статье описан случай развития психотического расстройства у одного из монозиготных близнецов, оба из которых имеют сформированный синдром зависимости от нескольких психоактивных веществ. Этот случай предоставляет редкую возможность наблюдать индивидуальные особенности в процессе параллельного формирования синдрома зависимости у близнецов (наркотик выбора, мотивация к употреблению) и дальнейшее развитие двух затяжных психозов только у одного из братьев. В статье описаны и проанализированы результаты 12-месячного наблюдения. Данный случай демонстрирует нехватку фундаментального понимания механизмов развития психических расстройств и подчеркивает важность дальнейшего изучения психозов, связанных с употреблением психоактивных веществ, в частности синтетических катинонов.

Keywords: *synthetic cathinones; "bath salts"; psychotic disorders; twins; case report*

Ключевые слова: *синтетические катиноны; «соли для ванн»; психотические расстройства; близнецы; история болезни*

ВВЕДЕНИЕ

Синтетические катиноны (СК) — новые психоактивные вещества (ПАВ), являющиеся синтетическими аналогами катинона. Катинон представляет собой алкалоид, содержащийся в листьях *Catha edulis* (ката). СК обладают психостимулирующим, эйфоригенным и эмпагогенным свойствами. Спектр их действия сходен с таковым у «классических» стимуляторов, таких как амфетамин, метамфетамин и метилendioксиметамфетамин (МДМА) [1–3]. В России наиболее распространенные СК представлены α -пирролидинопентиофеноном (альфа-ПВП) и 4-метилметкатиноном (мефедроном) [4, 5]. В сравнении с классическими стимуляторами, СК (1) вызывают более выраженную активацию системы вознаграждения, что приводит к более интенсивному влечению и более высокому риску передозировки, и (2) способны вызывать развитие психозов, в том числе с шизофреноподобной клинической картиной.

Вызванные приемом СК психозы зачастую трудны для диагностики, поскольку по своим проявлениям могут быть схожи с шизофренией, а в некоторых случаях провоцируют дебют хронического психического расстройства. В случае коморбидного течения синдрома зависимости и шизофрении оба расстройства имеют нетипичную клиническую картину. На данный момент подробно исследуются клинические проявления и динамика коморбидного течения шизофрении и зависимости от новых ПАВ [6–9].

Известно, что уровень наследования шизофрении составляет до 50%, а среди монозиготных близнецов наследуемость достигает 79% [10]. Метаанализ, проведенный Murrie B. и соавт., продемонстрировал, что за четырехлетний период шизофрения развивается в 25% случаев (ДИ 18–35%) после манифестации психоза, вызванного употреблением ПАВ. Наиболее высокий риск развития шизофрении выявлен для каннабиноид-ассоциированных психозов (34%; ДИ 25–46%), тогда как для галлюциногенов и амфетамин-на риск несколько меньше: 26% (ДИ 14–43%) и 22% (ДИ 14–34%) соответственно [11]. Таким образом, шизофрения и ПАВ-индуцированные психозы больше не могут считаться взаимоисключающими состояниями. В настоящее время преобладает мнение, что это схожие по своей патофизиологии явления, что позволяет несколько шире взглянуть на проблему хронических психических расстройств. Тем не менее

дифференциальная диагностика психозов у потребителей ПАВ остается актуальной проблемой.

В статье представлен клинический случай психического расстройства, вызванного употреблением СК, у одного из монозиготных близнецов с зависимостью от нескольких ПАВ. Данный случай уникален, поскольку позволяет наблюдать особенности развития синдрома зависимости у братьев-близнецов с момента первого приема ПАВ до развития нескольких длительных психозов у одного из братьев. Длительность катамнестического наблюдения после развития повторного психоза составила 12 месяцев.

Письменное информированное согласие было получено от обоих братьев после подробного разъяснения им целей и хода исследования. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией, и было одобрено Этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАХОДКИ

Пациент А., 26 лет, обратился в частную наркологическую клинику в Москве в сопровождении родителей и брата Б.

На момент обращения пациент А. и его монозиготный брат-близнец Б. употребляли альфа-ПВП и мефедрон в течение 4 месяцев подряд. За 10 дней до поступления А. стал замкнутым и раздражительным, стал говорить, что он «устал от наркотиков», и прекратил их употребление. В день обращения А. обнаружил, что номерные знаки автомобилей содержат особые послания для него и «понял», что должен отправиться в Соединенные Штаты Америки с целью стать сенатором. В таком состоянии он был обнаружен перед дверью на крышу рабочего здания, где он пытался «поймать вертолет, чтобы добраться до США».

На момент осмотра в клинике А. был ориентирован во времени, месте и собственной личности, внешне был тревожен, напряжен, подозрителен и молчалив. Согласно информации от родственников, в течение дня А. вел себя возбужденно, много говорил и утверждал, что обладает особыми способностями, за которые его могут преследовать. А. не спорил с тем, что родители сообщали о его состоянии, но выглядел

напряженным и расстроенным. Сам пациент отвечал на вопросы односложно, сидя со сжатыми кулаками. Во время осмотра А. скрывал свои переживания и не рассказывал ничего о преследователях. Несмотря на явное напряжение, А. легко согласился остаться в больнице. Он был госпитализирован с основным диагнозом F15.5 Психотическое расстройство, вызванное употреблением стимуляторов.

В то же время Б. во время осмотра выглядел встревоженным. Сначала Б. не хотел отвечать на вопрос о причинах своих переживаний, однако после недолгой беседы признался, что в последние месяцы употреблял те же ПАВ, что и А., и сейчас опасается развития психоза. На тот момент Б. воздерживался от употребления ПАВ в течение недели и не демонстрировал каких-либо признаков психоза. Тогда же Б. договорился с родителями, что будет еженедельно сдавать анализ крови на наличие ПАВ в течение следующего месяца, и в случае выявления ПАВ он будет помещен в реабилитационный центр.

Анамнез жизни

Семейный анамнез записан со слов обоих братьев во время двух параллельных опросов. У бабушки и деда пациента по отцовской линии отмечались признаки расстройства употребления алкоголя, а у двоюродной сестры — синдром зависимости от опиатов. У родителей пациента не было каких-либо психических нарушений или расстройств, связанных с употреблением ПАВ. Семейный анамнез не был отягощен психическими расстройствами.

С детства А. и Б. жили вместе, были активными и подвижными. Братьев воспитывали дед и бабушка по материнской линии, пока родители работали. А. и Б. развивались синхронно и в соответствии с возрастом. В пять лет братья начали демонстрировать различие характеров: пациент А. был застенчивым и интровертированным, тогда как его брат Б. был общителен и предпочитал проводить время в компании. В 2000 году, в возрасте семи лет, братья пошли в школу. Там А. держался на расстоянии от сверстников и не отходил от брата; А. усердно учился. Б., напротив, держался более живо, предпочитал списывать у брата, чем учиться самостоятельно. В возрасте 13 лет поведение братьев изменилось. А. стал более агрессивным и часто вступал в драки в школе. Хотя поведение Б. также было далеким от идеального, проблемы

у него возникали реже, поскольку был он более аккуратным и скрытным.

В 13 лет братья впервые попробовали пиво и каннабиноиды (коноплю россыпью). Действие каннабиноидов не понравилось, из-за чего они не употребляли эти вещества вплоть до первого курса университета. Употребление алкоголя также не привлекло их после первого опыта, однако позднее отношение к нему изменилось. К 14 годам братья систематически употребляли алкоголь. Оба выпивали до полулитра крепкого алкоголя (водки) еженедельно. Оба брата окончили школу (полную 11-летнюю программу) с низкими оценками почти по всем предметам (оценки у А. были выше, чем у Б.) и поступили в университет, выбрав одну и ту же специальность. На первом курсе А. и Б. сблизилась с сокурсниками из «золотой молодежи» и начали посещать вечеринки, где было распространено употребление ПАВ. В этой компании братья стыдились своего низкого материального положения, и, чтобы «влиться» в компанию, они начали употреблять ПАВ с остальными. Так, к 18 годам А. сочетал употребление алкоголя с гашишем, а к моменту выпуска из университета — с амфетамином. При этом Б. с самого начала выбрал стимуляторы. А. нравилось чувствовать себя отчужденно, равнодушно и спокойно, тогда как Б. предпочитал ощущение собственного всемогущества, преодолевал страх и застенчивость в социальных взаимодействиях и легче выполнял учебные и рабочие задачи под действием амфетамина.

Спустя год употребления ПАВ братья осознали, что с трудом могут оставаться трезвыми даже несколько дней. В периоды воздержания они погружались в глубокую меланхолию в сочетании с тревогой или беспокойством и испытывали острую тягу к наркотическим веществам. Таким образом братья выбирали ежедневное употребление ПАВ, чтобы избежать развития подобного состояния. Через три года толерантность А., которому тогда был 21 год, к каннабиноидам достигла 4–5 граммов гашиша и 2 грамма амфетамина в день. В то же время Б. предпочитал принимать только амфетамин, и его толерантность была на схожем уровне (2 грамма в день). В этот период А. стал более отстраненным, проводил время в одиночестве, читая и играя на гитаре. В 23 года (2017) братья впервые попробовали СК (мефедрон). Действие мефедрона показалось А. очень приятным,

он испытал эйфорию более выраженную, чем после приема амфетамина. В течение следующего года употребление наркотических веществ А. усугубилось, его тяга к мефедрону стала непреодолимой: пациент вдыхал мефедрон через нос каждые 30 минут и начал испытывать трудности с носовым дыханием, вследствие чего перешел на курение. Динамика употребления Б. была схожей в этот период: он испытывал острую тягу к ПАВ и употреблял мефедрон в высоких дозах, однако прекратил прием амфетаминов. В течение этого периода братья продолжали употреблять каннабиноиды несколько раз в неделю, чтобы «оттормозиться» после приема стимуляторов.

В 24 года (2019) психическое состояние А. резко изменилось. Он стал молчаливым и отстраненным, говорил брату о постоянном страхе преследования со стороны спецслужб и преступных организаций. А. также жаловался на «скачку» мыслей и спутанность мышления. Несмотря на выраженное изменение состояния А., оба брата продолжили употреблять ПАВ. Через три месяца у А. возникло состояние, в котором он стал испытывать зрительные, тактильные и вербальные галлюцинации: он стал видеть, как его бывшие преподаватели требуют от него признаться в убийстве. Одновременно А. начал слышать угрожающие голоса, которые «падали ему в голову напрямую». На фоне вышеописанного состояния А. стал биться головой о стену, из-за чего потерял сознание. В бессознательном состоянии его нашла девушка, проживавшая с ним. А. был доставлен «скорой помощью» в неврологическое отделение городской больницы. Там он не сообщил врачам о своих психотических переживаниях, но признался родителям в употреблении ПАВ. После выписки родители поместили А. в реабилитационный центр для людей с зависимостью. Откуда через неделю он совершил побег без верхней одежды, несмотря на то, что была зима. Проблуждав по городу несколько часов, он замерз и вернулся в реабилитационный центр. По возвращении А. рассказал, что видел «сон», в котором ему явились «настоящие владельцы наркотиков, которые он потерял» и объяснили все, что с ним происходило. Он описал то состояние, как путешествие в параллельную вселенную, где ему показали «истину». А. заявил персоналу реабилитационного центра, что он «избранный», поскольку в нем течет «особая» кровь. По словам А., из его «особой»

крови можно сделать «что угодно». Он также сообщил о страхе быть убитым неизвестными силами и об ощущении, что кто-то управляет его мыслями. Вокруг себя он видел особые знаки, в которых видел адресованные ему сообщения. После этого по инициативе родителей А. был проконсультирован психиатром, который назначил лечение антипсихотиками второго поколения. На фоне лечения состояние А. улучшилось и психоз прекратился. А. регулярно принимал поддерживающую терапию и воздерживался от употребления ПАВ. В этот же период Б. тоже прекратил прием ПАВ без помощи специалиста. На третий месяц воздержания А. трудоустроился менеджером по продажам в авиакомпанию, проживал один в арендованной квартире и был социально активен. Спустя 7 месяцев поддерживающей терапии А. принял решение прекратить ее, так как «чувствовал себя хорошо и набрал вес из-за лечения». После этого А. испытал выраженную тягу к СК и во время новогодних праздников (2020) возобновил употребление одновременно с Б. На момент обращения оба брата принимали СК 4 месяца подряд. Они сообщили, что суточная доза ПАВ достигала 10 граммов мефедрона и 7 граммов альфа-ПВП.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В неврологическом статусе отмечается тремор рук, в ходе физикального обследования выявлена тахикардия (96 ударов в минуту).

При поступлении пациенту был проведен ряд рутинных исследований: общий и биохимический анализы крови, ЭКГ и ЭЭГ — без отклонений. Токсикологический анализ крови (газовая хроматография и масс-спектрометрия) не выявил наличие каких-либо веществ (поскольку, по словам пациента, с момента последнего приема ПАВ прошло 10 дней).

В рамках психиатрического обследования нами проводилась психопатологическая дифференциальная диагностика между психотическим расстройством, вызванным употреблением ПАВ, и расстройством шизофренического спектра (РШС), основанная на фактах из анамнеза пациента и настоящем психическом состоянии.

Согласно нашей клинической оценке, психотические эпизоды характеризовались бредовой манифестацией с тенденцией к усложнению: к галлюцинациям присоединялись псевдогаллюцинации и психические

Таблица 1. Хронологическая таблица

Возраст (год)	Событие
13 лет (2006)	Первый прием алкоголя и каннабиноидов (оба брата)
с 14 (2007) до 18 (2010) лет	Регулярное употребление алкоголя (оба брата)
с 18 (2010) до 23 (2016) лет	А. регулярно употребляет каннабиноиды и амфетамин. Б. регулярно употребляет амфетамин
23 года (2017)	Первый прием мефедрона (оба брата)
24 года (2018)	Оба брата регулярно употребляют СК. У А. развивается первый психотический эпизод. Лечение в реабилитационном центре для зависимостей, затем амбулаторное психиатрическое лечение антипсихотиками в течение 7 месяцев, которое пациент прекратил самостоятельно
Новогодние праздники (2019–2020)	Братья возобновляют прием СК в один день. После этого они продолжают употребление СК в течение четырех месяцев
26 лет (2020)	Второй психоз у А. и настоящее обращение. Б. прекращает употребление ПАВ без помощи специалиста

автоматизмы («открытость» и «вкладывание» мыслей), также отмечался онейроидный синдром (грезоподобное состояние на высоте первого психотического эпизода). Более того, во время первого психотического эпизода А. верил в собственное величие, особые способности и демонстрировал рискованное поведение, что можно расценивать как симптомы мании. Первый психотический эпизод длился около 6 месяцев — подобный срок нетипичен для психоза, вызванного употреблением ПАВ, поскольку новые ПАВ обычно провоцируют психотические эпизоды продолжительностью 5–7 дней. Тем не менее по завершении психотического эпизода состояние А. полностью восстановилось, он устроился на работу и не демонстрировал каких-либо признаков негативной симптоматики в течение 7 месяцев.

В отсутствие негативных симптомов данное состояние может быть интерпретировано как шизоаффективное расстройство, однако имеются некоторые контраргументы:

- а) вне высоты психотического эпизода не отмечалось признаков аффективных расстройств (ни мании, ни депрессии);
- б) при настоящем обращении также наблюдался бред с идеями величия, однако не отмечалось эйфории, приподнятого настроения или раздражительности, психомоторного возбуждения или импульсивности;
- в) пациент сохранял формальную критику к собственному состоянию и был способен скрывать его, что нетипично для тяжелых аффективных расстройств;

г) большие дозы ПАВ и длительный срок их употребления привели к развитию психоза, тогда как углубление первичного психического расстройства обычно происходит даже после умеренного употребления ПАВ.

Текущий эпизод начался спустя примерно 10 дней с момента последнего приема СК и не может быть объяснен интоксикацией или абстинентным синдромом. Таким образом, состояние пациента соответствует диагностическим критериям рубрики F15.50 согласно МКБ-10 «Психотическое расстройство, вызванное употреблением других стимуляторов (шизофреноподобное расстройство)».

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

В наркологическом отделении психиатрической больницы пациент получил следующее лечение: инфузионная терапия до литра в сутки, галоперидол до 20 мг/сутки и вальпроевая кислота до 1200 мг/сутки. В течение курса лечения А. оставался неразговорчивым и замкнутым, проводил основную часть дня в постели с закрытыми глазами. Тем не менее пациент легко пробуждался и вступал в беседу с врачом. С первых дней лечения А. отрицал наличие психотических симптомов, в том числе страх преследования, ссылаясь на действие лечения, однако по-прежнему держался обособленно и был недоверчив, стремился минимизировать вербальные контакты, давал односложные ответы, из чего врачи делали вывод, что психоз продолжался. А. тяготился пребыванием в больнице, интересовался датой выписки, часто просил о звонке родителям.

Инфузионная терапия продолжалась 3 дня с целью предотвращения возможных электролитных и реологических нарушений. Антипсихотические и противосудорожные препараты применялись на протяжении всего пребывания пациента в наркологическом отделении. Психоз прекратился на вторую неделю лечения, состояние А. улучшилось: он стал более общительным и активным, не высказывал жалоб. На третьей неделе лечения А. был переведен в реабилитационное отделение.

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ

А. оставался под наблюдением психиатра. Лечение галоперидолом и вальпроевой кислотой в целом переносил хорошо, однако у него наблюдалась сонливость, а через три недели лечения развилась акатизия. Лечение было изменено: галоперидол и вальпроевая кислота отменены, назначены карбамазепин 600 мг/сутки и оланзапин 15 мг/сутки. Данная схема оставалась неизменной до конца периода катамнестического наблюдения. Для отслеживания нежелательных явлений пациенту ежемесячно делали анализ крови и проводили физикальное обследование. Каких-либо побочных эффектов выявлено не было.

С первого дня в реабилитационном отделении А. был активен и контактен. Психотерапия включала программу «Двенадцать шагов» и индивидуальные сессии с гештальт-терапевтом. В это же время Б. сохранял трезвость. Он начал посещать индивидуальные сессии с терапевтом в когнитивно-поведенческом подходе и участвовал в собраниях сообщества «Анонимные наркоманы» (АН).

В течение первого месяца в реабилитационном отделении А. не раскрывал своих психотических переживаний. Напротив, он сообщал психиатру, что чувствует себя хорошо и намерен выздороветь, однако его речь состояла из клишированных «правильных» фраз. Спустя три месяца в отделении реабилитации состояние А. улучшилось. Он стал менее скрытен и признался, что его недавнее состояние было практически идентичным первому психозу: он сообщил, что видел знаки, передававшие ему разную информацию, думал, что другие втайне говорят о нем и что в нем течет «особая» кровь.

По мере улучшения состояния А. стал активным участником всех мероприятий, начал просить

персонал о помощи, был дружелюбен и искренне заинтересован в рекомендациях психиатра и психолога.

Несмотря на очевидное улучшение, возможность РШС все еще не исключалась. На 11-й месяц катамнестического наблюдения было проведено патопсихологическое обследование. По результатам обследования было установлено, что мышление было конкретным, несколько нарушены способности к абстрактному мышлению и обобщению. Отмечались изолированные ошибки обобщения и соскальзывания. В эмоциональной сфере отмечались интенсивность и незрелость эмоциональных реакций. Краткосрочная и долгосрочная память не нарушены. Показатели работоспособности, вработываемости и психической устойчивости в норме. Объем внимания также был в норме, однако наблюдались колебания внимания. Таким образом, у пациента А. не было обнаружено нарушений по органическому или шизофреническому типу.

При клиническом обследовании в течение года катамнестического наблюдения психиатр не выявил у А. каких-либо негативных симптомов. Также при психологическом обследовании не отмечалось специфических нарушений мышления и эмоционально-волевой сферы (снижения энергетического потенциала, уплотнения аффекта, расстройства мышления по шизофреническому типу). В связи с этим диагноз шизофрении был исключен.

После года катамнестического наблюдения пациент был выписан из реабилитационного отделения частной клиники с диагнозом F19.202. «Синдром зависимости, вызванный одновременным употреблением нескольких наркотических средств, в настоящее время ремиссия, вторая стадия» по МКБ-10 на основании основных критериев синдрома зависимости: наличие тяги к употреблению ПАВ, сниженная способность контролировать их прием, повышение толерантности к их эффектам и наличие абстинентного синдрома.

В это же время брат пациента Б. также воздерживался от употребления ПАВ и трудоустроился в качестве менеджера. Он редко испытывал тягу к приему веществ и легко ее преодолевал. Кроме того, он посещал открытые городские группы сообщества АН. Б. никогда не испытывал психотических симптомов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этот случай демонстрирует нехватку знаний о фундаментальных механизмах возникновения психических

расстройств и подчеркивает значимость дальнейших исследований особенностей психозов, вызванных приемом наркотических веществ, в особенности новых ПАВ, таких как СК.

Данный случай уникален, так как мы имеем возможность наблюдать особенности развития и течения синдрома зависимости у братьев-близнецов: выбор наркотика, мотивация к употреблению и развитие психоза у одного из братьев. Можно говорить о наличии генетической предрасположенности на основании не только отягощенного семейного анамнеза, но и одновременного развития синдрома зависимости у обоих братьев. Возраст первой пробы ПАВ, частота употребления, момент перехода к регулярному употреблению и прогрессирующее течение заболевания идентичны у обоих братьев. Очевидно и влияние внешней среды: братья старались соответствовать окружению, где принято принимать ПАВ, что привело к последующему расширению спектра употребляемых ПАВ и быстрому формированию систематического употребления. Следует отметить разницу мотивации к употреблению: А. хотел отделиться от общества и «выделяться из толпы», в то время как Б. желал преодолеть застенчивость и страх, чтобы приобрести более высокий социальный статус. Следовательно, личностные черты определили направление выбора ПАВ. А., обладавший шизоидными личностными чертами, на ранних этапах формирования зависимости предпочитал алкоголь и каннабиноиды и начал употреблять СК только после развития полноценной зависимости, когда уровень толерантности к эффекту ПАВ вырос и возникла необходимость в его усилении. Б., которому были больше присущи истероидные черты личности, изначально выбрал стимуляторы. Примечательно, что у Б. не возникло психотических эпизодов на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на то что выраженность его зависимости и интенсивность употребления ПАВ были сходными с таковыми у А. Еще одним заслуживающим внимания аспектом данного случая является так называемая «телепатия близнецов»: периоды воздержания Б. от употребления ПАВ без помощи специалистов совпадали с периодами воздержания А., как и рецидивы.

Можно выделить несколько ключевых выводов из описанного случая. Во-первых, существуют факторы, в разной степени влияющие на риск развития

психоза даже у монозиготных близнецов. Во-вторых, шизофреноподобный психоз, вызванный употреблением новых ПАВ, следует дифференцировать с РШС даже при развитии множественных психотических эпизодов. И в-третьих, пациенты с психозами, вызванными употреблением ПАВ, нуждаются в длительном наблюдении квалифицированным психиатром.

Проблема дифференциальной диагностики психотического расстройства, вызванного употреблением ПАВ, и расстройств шизофренического спектра представляет большую значимость. В «Диагностическом и статистическом руководстве» (DSM-5) особо подчеркивается, что пациенты с психотическим расстройством, вызванным употреблением ПАВ, обладают иными социальными и демографическими характеристиками, в сравнении с пациентами с шизофренией [12]. Например, риск выявления шизофрении выше в семьях с анамнезом, отягощенным какими-либо психотическими расстройствами [13]. Yang M. и соавт. сообщают, что возраст начала употребления метамfetамfина отрицательно коррелирует с суммарным баллом по «Краткой психиатрической оценочной шкале» (BPRS) и баллом по подшкале «Возбуждение», а длительность употребления метамfetамfина положительно коррелирует с продолжительностью психоза [14]. Несмотря на тот факт, что продуктивные симптомы при психозе, индуцированном ПАВ (ПИПАВ), и при РШС в целом сходны, исследователи подтверждают, что при ПИПАВ отсутствуют негативные симптомы [15]. С другой стороны, существуют доказательства общих и домен-специфических нарушений когнитивного функционирования при ПИПАВ, сходных по выраженности с таковыми при шизофрении, в сравнении со здоровым контролем [16]. По-видимому, описанный нами случай также соответствует указанным выше особенностям: семейный анамнез отягощен по зависимости от ПАВ, но не психиатрическими расстройствами, социально активный и хорошо адаптированный вопреки выраженной зависимости пациент, отсутствие каких-либо симптомов первичного психического заболевания до психоза, затяжной психоз после длительного периода употребления, тяжелая продуктивная симптоматика при отсутствии негативной. Тем не менее согласно накопленным на сегодняшний день данным, психоз, индуцированный употреблением стимуляторов, трансформируется в шизофрению примерно в 20%

случаев в течение 5-летнего периода, причем пациенты с повторным продолжительным психозом подвержены риску шизофрении в наибольшей степени [9, 11].

Данный случай представляет и практическую ценность в отношении лечения коморбидного течения психотического и аддиктивного расстройств. Эффективная комбинация терапевтических подходов была реализована по нескольким направлениям: а) лечение психоза и зависимости проводилось параллельно, что продемонстрировало лучший результат в данном случае; б) также использовалось сочетание индивидуальной и групповой терапии зависимости; в) а также с сочетанием психотерапии и фармакотерапии.

Подобный комбинированный всеобъемлющий подход к лечению коморбидных расстройств представляется оптимальным в связи с необходимостью формирования высокой мотивации к трезвости и соблюдению рекомендаций медицинских специалистов для предотвращения дальнейшего усугубления состояния пациента.

Ограничения

Данный клинический случай имеет некоторые ограничения, которые необходимо отметить. Данные анамнеза были получены от самих братьев и частично подтверждены родственниками, однако большая часть предоставленной информации не могла быть подтверждена медицинской документацией. Это заставляет сомневаться в информации о количестве употребленных ПАВ, полной эквивалентности этого количества между братьями, а также в продолжительности периодов трезвости, о которых сообщили братья, а также в точности описания первого психотического эпизода. Отдельно стоит отметить, что негативные симптомы шизофрении на ранних этапах заболевания могут быть слабовыраженными или скрытыми действием антипсихотиков.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Спустя год лечения у обоих братьев сформировалась высокая мотивация к трезвости, основанная на их собственных внутренних ценностях. А. заявил во время беседы: «Реабилитация показала мне, что у меня действительно есть выбор, но с другой стороны, я встретил людей, которые упали еще глубже в эту

пропасть и не имеют возможности вернуться. Я намерен жить полноценной жизнью, и я понял, насколько мне повезло не стать навсегда инвалидом или всю жизнь видеть галлюцинации». Впрочем, он высказал противоречивое мнение о лекарствах: «Ну, я согласен, что нужно пить таблетки, но я бы хотел когда-нибудь перестать это делать. У меня нет серьезных побочных эффектов, как было раньше с первым психиатром, таких как набор веса, но я бы хотел быть активнее и менее сонным».

История публикации

Статья поступила: 01.08.2023

Статья принята: 07.12.2023

Публикация: 14.12.2023

Вклад авторов: 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.

Цитировать:

Северцев В.В., Буданова А.А. Рекуррентные психотические эпизоды вследствие употребления синтетических катинонов: клинический случай монозиготных близнецов // Consortium Psychiatricum. 2023. Т.4, №4. CP13619. doi: 10.17816/CP13619

Сведения об авторах

***Всеволод Владиславович Северцев**, ассистент, кафедра психиатрии и наркологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); научный сотрудник, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина ФМБА»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8712-3561>, Scopus Author ID: 57428562100, e-Library SPIN-код: 5969-2020

E-mail: severtsevmed@gmail.com

Альбина Андреевна Буданова, врач-психиатр, ГБУЗ «Специализированная клиническая психиатрическая больница №1»; ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5009-4194>, e-Library SPIN-код: 3750-8906

* автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Simmons SJ, Leyrer-Jackson JM, Oliver CF, et al. DARK classics in chemical neuroscience: cathinone-derived psychostimulants. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2379–2394. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00147.
2. Schifano F, Napoletano F, Arillotta D, et al. The clinical challenges of synthetic cathinones. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(3):410–419. doi: 10.1111/bcp.14132.
3. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14043. doi: 10.4414/smw.2015.14043.
4. Asadullin AR, Ahmetova EA, Nenas't'eva AY. Katinony. Novaja real'nost' [Cathinones. New reality]. *Narkology*. 2017;16(1):87–92. Russian.
5. Pozdnjakova ME, Brjuno VV The study of the drug situation in Russia and abroad: comparative analysis. *Rossija reformirujushhajasja*. 2016;17:202–249. doi: 10.19181/ezheg.2019.9. Russian.
6. Dubatova IV, Stoyakin IV, Karnaukh KA, Safronenko AV. Structural-dynamic analysis of clinical manifestations and features of psychotic disorders therapy in users of "designer" drugs. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;1(98):36–41. doi: 10.26617/1810-3111-2018-1(98)-36-41.
7. Sivolap YP, Yanushkevich MV, Savchenkov VA. The dual diagnosis: schizophrenia and substance abuse. *Neurology Bulletin*. 2017;XLIX(2):57–60. doi: 10.17816/nb14070. Russian.
8. Mendelevich VD. Psychiatry in addiction medicine's era: new diagnostic and therapeutic realities. *Neurology Bulletin*. 2015;XLVII(2):5–15. doi: 10.17816/nb13902. Russian.
9. Fedotov IA, Quattrone D, Shustov DI. Substance-induced psychosis and schizophrenia: the interaction point. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(4):593–604. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020284593-604. Russian.
10. Imamura A, Morimoto Y, Ono S, et al. Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(11):1501–1515. doi: 10.1007/s00702-020-02188-w.
11. Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of substance-induced, brief, and atypical psychoses to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020;46(3):505–516. doi: 10.1093/schbul/sbz102.
12. Marty MA, Segal DL. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. The Encyclopedia of Clinical Psychology. 1st ed. Cautin RL, Lilienfeld SO, editors. New York: John Wiley & Sons; 2015. 965–970 p. doi: 10.1002/9781118625392.wbecp0308.
13. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Prediction of onset of substance-induced psychotic disorder and its progression to schizophrenia in a swedish national sample. *Am J Psychiatry*. 2019;176(9):711–719. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101217.
14. Yang M, Yang C, Liu T, London ED. Methamphetamine-associated psychosis: links to drug use characteristics and similarity to primary psychosis. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020;24(1):31–37. doi: 10.1080/13651501.2019.1676451.
15. McKetin R, Dawe S, Burns RA, et al. The profile of psychiatric symptoms exacerbated by methamphetamine use. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:104–109. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.01.018.
16. Gicas KM, Parmar PK, Fabiano GF, Mashhadi F. Substance-induced psychosis and cognitive functioning: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2022;308:114361. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114361.

Применение эндоксифена при пограничном расстройстве личности с выраженной импульсивностью: серия клинических случаев

Endoxifen in treatment of individuals with borderline personality disorder with predominant impulsivity: a case series

doi: 10.17816/CP13622

Клинический случай

Debanjan Banerjee¹, Rajashree Ray²

¹ Apollo Gleneagles Multispecialty Hospitals, Kolkata, India

² Gauri Devi Institute of Medical Sciences and hospital, Durgapur, India

Дебанджан Банерджи¹, Раджашри Рэй²

¹ Многопрофильная больница Аполло Гленеглс, Калькутта, Индия

² Институт медицинских наук и больница Гаури Деви, Дургатур, Инди

ABSTRACT

Endoxifen, a protein kinase C inhibitor, has been approved for use in manic episodes in India. One of the symptom traits that it predominantly targets is impulsivity. Impulsivity can also be a symptom dimension of other mental health conditions, one of which is Borderline Personality Disorder (BPD). Management of BPD is challenging, with limited pharmacological options that are symptom-directed and psychotherapy sessions that are fraught with early dropouts and lack of compliance. Impulsive behaviors represent a major reason for seeking help in BPD, especially with regard to non-suicidal self-injury, substance abuse, high-risk sexual behavior, aggression, etc. Here, we present a case series comprising five individuals with a diagnosis of BPD whose treatment regimens were changed and endoxifen added at a dose of 8 mg once daily. Clinical improvement was monitored using the Borderline Evaluation of Severity Over Time (BEST). All the subjects improved in the impulsivity domains as well as with regard to attention deficits, mood fluctuations, and overall functioning. Endoxifen is thus potential promising in terms of the management of BPD, but needs more extensive study to fully substantiate its clinical benefits.

АННОТАЦИЯ

Эндоксифен, ингибитор протеинкиназы C, был одобрен в Индии для применения при маниакальных эпизодах. Импульсивность — один из симптомов, на который преимущественно направлено действие данного вещества. Импульсивность присуща различным психическим расстройствам, одним из которых является пограничное расстройство личности (ПРЛ). Лечение ПРЛ является сложной задачей, поскольку фармакологические средства, направленные на устранение симптомов, ограничены, а сеансы психотерапии могут спровоцировать прекращение лечения на ранней стадии и несоблюдение режима терапии. При ПРЛ импульсивное поведение зачастую является первопричиной обращения за помощью, особенно при несуицидальном самоповреждающем поведении (НССП), злоупотреблении психоактивных веществ, рискованном сексуальном поведении, агрессии и т.д. В данной статье представлена серия из пяти клинических случаев пациентов с диагностированным ПРЛ, которым в схему лечения был добавлен эндоксифен в дозе 8 мг один раз в день. Клиническая динамика

отслеживалась с помощью опросника Динамической оценки тяжести проявлений пограничного расстройства личности (Borderline Evaluation of Severity Over Time, BEST). У всех испытуемых улучшились показатели в отношении импульсивности, дефицита внимания, колебаний настроения и общего функционирования. Таким образом, эноксифен является потенциально перспективным препаратом для лечения ПРЛ, но для полного подтверждения его клинических преимуществ необходимы более обширные исследования.

Keywords: *borderline personality disorder; impulsivity; protein kinase C; endoxifen; case series*

Ключевые слова: *пограничное расстройство личности; импульсивность; протеинкиназа C; эноксифен; серия клинических случаев*

ВВЕДЕНИЕ

Пограничное расстройство личности (ПРЛ) — это сложное клиническое расстройство, симптомы которого варьируются от размытого или меняющегося представления о собственной личности до импульсивного поведения, самоповреждения, неуместной гневливости, суицидального/самоповреждающего поведения, нестабильности межличностных отношений и аффективной лабильности [1, 2]. Это психическое расстройство, приводящее к нарушению функционирования, обычно проявляется в молодом возрасте, хотя оказывает влияние на пациента на протяжении всей жизни [1]. В общей популяции подростков распространенность ПРЛ составляет 3% [2], а распространенность ПРЛ на протяжении жизни — 1,4% [1, 2]. Среди подростков, посещающих амбулаторные клиники, распространенность ПРЛ составляет 11%, при этом среди подростков, поступивших в отделение неотложной помощи после попытки суицида, распространенность ПРЛ является впечатляюще высокой и составляет 78%. Лечение ПРЛ включает доказательно обоснованную фармакотерапию наряду с поддерживающей психотерапией, диалектической поведенческой терапией и т.д. [3, 4]. Комбинация фармакотерапии и психотерапии является более эффективной, чем применение одного терапевтического подхода для лечения ПРЛ [2, 3, 4], однако практическую проблему представляет предотвращение досрочного прекращения терапии и помощь в формировании критической оценки состояния.

В настоящее время не существует вещества, одобренного для фармакотерапии ПРЛ. Эноксифен, ингибитор протеинкиназы C, обладает противоманиакальными свойствами и одобрен для лечения биполярного аффективного расстройства I типа, эпизодов мании с/без смешанных черт [5]. Сообщается также о его эффективности у пациентов

с импульсивностью и злоупотреблением психоактивными веществами. Общим признаком этих заболеваний является повышенная активность протеинкиназы C, следовательно, эноксифен может оцениваться при применении по этим показаниям [6].

В настоящее время появляется все больше данных об эноксифене, и они могут улучшить наше понимание ценности этого вещества. Представленная серия случаев описывает применение эноксифена для лечения пациентов с ПРЛ с такими проявлениями импульсивности, как несуйцидальное самоповреждающее поведение (НССП), неадекватные вспышки гнева и неподобающее/агрессивное сексуальное поведение. Во всех случаях речь идет о пациентах, у которых диагностировано ПРЛ до текущего обращения (в течение более 3 лет) и которые на протяжении этого времени получали лечение различными препаратами. Лечение эноксифеном было эффективным и хорошо переносилось пациентами, что означает важность этого препарата в терапии ПРЛ. Информированное согласие на лечение эноксифеном и публикацию данных было получено от всех пациентов на их родном языке.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Демографические характеристики пациентов, сведения о принимаемых ими препаратах, изменения в лечении и наблюдаемые улучшения отображены в табл. 1. Характер симптомов пациентов приведен ниже. Клинический диагноз был установлен в соответствии с «Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам», 5-е издание (DSM-5). Для объективной регистрации улучшений в результате лечения нами использовалась шкала «Пограничная оценка тяжести расстройства с течением времени» (BEST). Шкала BEST оценивает поведение, эмоции и характер мышления, типичные

Таблица 1. Краткое изложение подробных сведений о лечении пациентов

Параметр	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5
Возраст пациента	21	19	28	25	29
Пол пациента	Ж	Ж	М	Ж	М
Сопутствующий диагноз	Отсутствует	СДВГ у взрослых	БАР (?)	СДВГ у взрослых	Нетрудоспособность
Первоначальное лечение	Флуоксетин 40 мг, арипипразол 10 мг, окскарбазепин 900 мг	Ламотриджин 100 мг, препарат лития 450 мг, рисперидон 1 мг, клоназепам 1 мг, атомоксетин 36 мг	Карбамазепин 600 мг, клоназепам 1,5 мг, эсциталопрам 10 мг, рисперидон 4 мг + тригексифенидил 2 мг, поливитамины	Препарат лития 1200 мг, галоперидол 5 мг, амисульприд 100 мг	Амисульприд 100 мг, вортиоксетин 20 мг, дивалпроекс 1 г
Изменения в лечении	Эндоксифен 8 мг, ламотриджин 300 мг, окскарбазепин 900 мг (в течение 3 месяцев), затем 600 мг; доза арипипразола была снижена вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг, эсциталопрам 15 мг, ламотриджин 200 мг, атомоксетин 36 мг; рисперидон 2 мг (в течение месяца), затем снижение дозы и отмена; дозы клоназапама и препарата лития были снижены вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг, карбамазепин 600 мг, клоназепам 1 мг, рисперидон 2 мг; доза эсциталопрама была снижена вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг (в течение месяца), затем 16 мг, препарат лития 1200 мг, галоперидол 5 мг, метилфенидат; доза амисульприда была снижена вплоть до полной отмены	Эндоксифен 8 мг, дивальпроекс натрия 750 мг, вортиоксетин 20 мг
Длительность лечения эндоксифеном	3 месяца	2 месяца	4 месяца	3 месяца	4 месяца
Число обследований после первого визита	3	2	4	2	4
Исходная оценка по шкале BEST	67	61	69	70	68
Оценка по шкале BEST на последнем визите	28	36	29	36	38
Улучшения, отмеченные на фоне приема эндоксифена	Снизилось употребление алкоголя и табака; заметно снизилась импульсивность; пациентка стала более сдержанной и функциональной в отношениях с людьми; не отмечалось случаев причинения вреда себе и другим	Улучшение настроения и концентрации внимания; симптомы СДВГ уменьшились; возможность активно взаимодействовать с членами семьи; больше не отмечалось случаев самоповреждения или насилия	Отсутствие классических эпизодов настроения; уменьшение колебаний настроения и раздражительности; улучшение отношений на работе (меньше препирательств и прогулов)	Снижение импульсивности, возникновения идей собственного превосходства, вспышек гнева и симптомов СДВГ; улучшение общих биологических функций	Снижение склонности к суициду; меньшее количество эпизодов насилия и вспышек гнева; уменьшение симптомов депрессии; повышение производительности труда (больше дней продуктивной работы, большая гибкость в графике работы, улучшение активного внимания)

Параметр	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5
Лабораторные данные во время лечения эндоксифеном	Уровень гемоглобина: 10,2 г/дл, общее количество лейкоцитов: 6600/мкл с нормальной лейкоцитарной формулой, уровень глюкозы крови натощак: 108 мг/дл, уровень тиреотропного гормона: 1,2 мМЕ/л, уровень витамина В12: 457 пг/мл	Гемограмма, уровень глюкозы крови натощак, гормоны щитовидной железы, уровни витамина В12 и витамина D — в норме	Гемограмма, уровни витамина В12, показатели функциональных печеночных проб и уровень электролитов сыворотки крови — в норме	Гемограмма, гормоны щитовидной железы, липидный профиль натощак и показатели функциональных печеночных проб — в норме	Гемограмма, показатели функциональных печеночных проб, уровень гамма-глутамилтрансферазы, уровень глюкозы крови натощак и гормоны щитовидной железы — в норме
Объективный статус	Сохраняется улучшение (месяц после последнего осмотра)	Сохраняется улучшение (два месяца после последнего осмотра)	Сохраняется улучшение (неделя после последнего осмотра)	Рецидив (после прекращения приема препарата)	Потеря контакта для последующего наблюдения

Примечание: СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью; BEST — «Пограничная оценка тяжести с течением времени» (Borderline Evaluation of Severity Over Time); БАП — биполярное аффективное расстройство.

для ПРЛ. Клинические изменения отмечаются уже через четыре недели после начала лечения, и оценка в баллах положительно коррелирует с тяжестью симптомов [7]. Шкала состоит из 15 пунктов, оцениваемых по шкале Лайкерта, а также разделена на три подшкалы:

- 1) подшкала А (мысли и чувства) включает 8 пунктов, каждый с максимальной оценкой 5 баллов (максимальная сумма для подшкалы А 40 баллов);
- 2) подшкала В (негативное поведение) включает 3 пункта, каждый с максимальной оценкой 5 баллов (максимальная сумма для подшкалы В 15 баллов);
- 3) подшкала С (позитивное поведение) включает 3 пункта, каждый с максимальной оценкой 5 баллов (максимальная сумма для подшкалы С 15 баллов).

Совокупная оценка подсчитывается следующим образом $15 + A + B - C$. Чем выше балл, тем более выражена тяжесть симптомов у пациентов с ПРЛ и больше степень функциональных нарушений [7]. Шкала BEST подробно описана в блоке 1 [7].

Два пациента находились под наблюдением в течение четырех месяцев, два пациента — в течение трех месяцев, и еще один — в течение двух месяцев. Оценки проводились с интервалом в один месяц.

На рис. 1 отражена динамика изменений оценки по шкале BEST у пациентов в результате лечения.

Случай 1. 21-летняя студентка с документально подтвержденным диагнозом ПРЛ (четыре года назад) обратилась в психиатрическую клинику для планового наблюдения. Пациентка сообщила о большом количестве импульсивных покупок, низкой стрессоустойчивости, попытках самоповреждения, а также о проблемах на работе и в семье (тяжелая вспышка гнева, которая причинила вред ей самой и ее брату). Пациентка не высказала сожаления по поводу своих вспышек гнева. У нее была снижена концентрация внимания, отсутствовал устойчивый режим сна

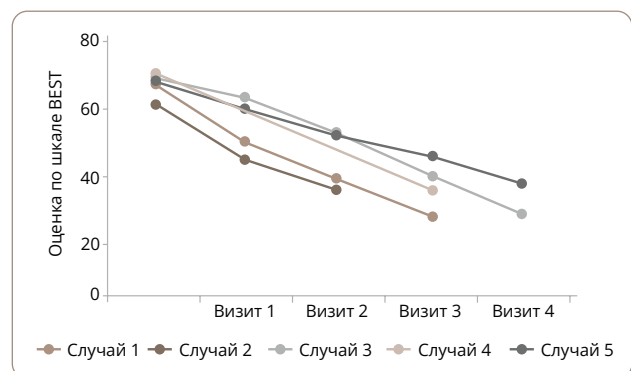


Рисунок 1. Улучшение оценки по шкале BEST у отдельных пациентов после начала лечения эндоксифеном.

Примечание: интервал между визитами — один месяц.

Блок 1. Шкала «Пограничная оценка тяжести с течением времени» (Borderline Evaluation of Severity Over Time, BEST)

Инструкция: для первых 12 пунктов самая высокая оценка (5 баллов) означает, что данная проблема стала причиной крайнего беспокойства, серьезных трудностей, и/или мешает вам справляться с делами. Самая низкая оценка (1 балл) означает, что проблема небольшая или вовсе отсутствует. Оцените пункты 13–15 (позитивное поведение) в соответствии с частотой.

А. МЫСЛИ И ЧУВСТВА

1. Беспокойство о том, что кто-то важный в вашей жизни устал от вас или планирует уйти от вас.
2. Серьезные изменения в вашем мнении о других, такие как переход от веры в то, что человек является верным другом или партнером, к вере в то, что этот человек ненадежен и причиняет боль.
3. Кардинальные изменения в том, как вы видите себя. Переход от чувства уверенности в том, кто вы есть, к ощущению себя плохим или даже к чувству, что вас не существует.
4. Резкие перепады настроения несколько раз в день. Незначительные события вызывают серьезные изменения в настроении.
5. Ощущение паранойи или потери связи с реальностью.
6. Ощущение гнева.
7. Ощущение пустоты.
8. Появление желания убить себя.

Б. ПОВЕДЕНИЕ (НЕГАТИВНОЕ)

9. Крайние меры в попытке удержать партнера от ухода.
10. Целенаправленные действия, чтобы причинить себе вред, или попытка самоубийства.
11. Проблемы с импульсивным поведением (не считая попыток самоубийства или умышленного причинения себе вреда). Примеры: чрезмерные траты, рискованное сексуальное поведение, злоупотребление психоактивными веществами, неосторожное вождение, переедание, другое _____ (обведите те, которые подходят).
12. Вспышки ярости или проблемы с контролем гнева, приводящие к проблемам в отношениях, дракам или уничтожению имущества.

В. ПОВЕДЕНИЕ (ПОЗИТИВНОЕ)

13. Выбор в пользу позитивной деятельности в обстоятельствах, когда вы почувствовали искушение сделать что-то разрушительное или саморазрушающее.
14. Заблаговременное определение того, что может вызвать у вас эмоциональные трудности, и разумные шаги, чтобы избежать/предотвратить проблему.
15. Следование плану терапии, который согласован с вами (например: разговорная терапия, «домашние» задания, посещение приемов, прием лекарств и т. д.).

и бодрствования, отмечались выраженные колебания настроения. Также наблюдались табачная зависимость и злоупотребление алкоголем. Оценка по шкале BEST — 67 баллов. Предшествующее лечение включало: ламотриджин 200 мг (длительность применения три месяца), препарат лития 600 мг (один месяц), окскарбазепин 1200 мг (два месяца), рisperidon 4 мг (шесть месяцев), флуоксетин 60 мг (два года) и арипипразол 15 мг (девять месяцев).

На момент визита терапия включала: флуоксетин 40 мг, арипипразол 10 мг и окскарбазепин 900 мг. Пациентка отмечала желудочно-кишечные расстройства (связанные с препаратом лития), экстрапирамидные побочные симптомы (ЭПС) и галакторию (связанную с рisperидоном), а также синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

(СНСАДГ), связанный с окскарбазепином. Она начала принимать эندоксифен в дозе 8 мг один раз в сутки и ламотриджин в дозе 300 мг один раз в сутки. Доза арипипразола была снижена и впоследствии его прием был прекращен из-за акатизии, а прием окскарбазепина продолжался в течение трех месяцев, после чего его доза была снижена до 600 мг один раз в сутки. Прием флуоксетина был прекращен через месяц из-за побочных эффектов со стороны желудка. В результате уменьшения потребления алкоголя и табака наблюдалось постепенное улучшение оценки по шкале BEST (рис. 1, табл. 1). Из-за бессонницы, возникшей во время применения эندоксифена, пациентка прекратила прием эندоксифена на две недели, что привело к рецидиву нарушения регуляции настроения, нарушения контроля гнева и возбуждению

в течение 21 дня. Прием эноксифена был возобновлен в прежней дозе. После четырех месяцев лечения у пациентки заметно снизилась импульсивность.

Случай 2. Для оценки представлен случай, описывающий 19-летнюю студентку с диагнозом ПРЛ (в течение последних трех лет) и умеренной депрессией с соматическим синдромом (в течение последнего года). На протяжении болезни пациентке назначали эсциталопрам в дозе 20 мг (в течение года), оланзапин в дозе 10 мг (в течение шести месяцев), вальпроат в дозе 500 мг (в течение года) и рисперидон в дозе 2 мг (в течение восьми месяцев). На момент обращения пациентка и ее семья выразили желание сократить количество принимаемых препаратов, которые включали ламотриджин в дозе 100 мг, препарат лития в дозе 450 мг, рисперидон в дозе 1 мг, клоназепам в дозе 1 мг и атомоксетин в дозе 36 мг. У пациентки наблюдалась значительная импульсивность, которая проявлялась как НССП, а также колебания настроения, раздражительность, эпизоды неспровоцированного насилия и рискованное сексуальное поведение. У пациентки также наблюдались симптомы, указывающие на синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Четкие данные анамнеза детского возраста отсутствовали. Случаев злоупотребления психоактивными веществами не отмечалось. Оценка по шкале BEST составляла 61 балл.

План лечения пациентки был изменен: назначен эноксифен в дозе 8 мг один раз в сутки и эсциталопрам в дозе 15 мг в сутки, в то время как доза клоназепама и препарата лития была снижена, и их прием был прекращен. Доза рисперидона была первоначально увеличена до 2 мг в течение месяца, затем уменьшена с последующей постепенной отменой, а доза ламотриджина была увеличена до 200 мг. У пациентки отмечалось раздражение желудка, тошнота и ухудшение сна, возможно, из-за вечернего времени приема препарата. Пациентка сообщила об улучшении настроения и концентрации внимания. Больше не отмечалось случаев самоповреждения или насилия. Кроме того, эноксифен показал эффективность в купировании симптомов СДВГ. Оценка по шкале BEST свидетельствовала об улучшении (табл. 1, рис. 1). Доза ламотриджина была снижена. После двух месяцев лечения пациентка смогла посещать сеансы психотерапии.

Случай 3. У 28-летнего мужчины, специалиста в области информационных технологий (ИТ), — диагноз ПРЛ, установленный десять лет назад, и ожирение.

У пациента отмечались симптомы выраженной импульсивности, выражающиеся в азартных играх, култежах, ощущении себя обманутым, периодах приподнятого настроения, напоминающих манию, чрезмерных трата, излишней фамильярности, идее собственного превосходства, а также повышенном либидо. Продолжительность этих эпизодов составляла несколько часов. У пациента также наблюдалась профессиональная дисфункция: частые прогулы, драки и препирательства с коллегами по работе. В анамнезе отмечались смена мест работы, незавершенные задания и периоды повышенной продуктивности. Эти эпизоды были слишком короткими, чтобы рассматривать их как биполярное расстройство. В анамнезе присутствовали зависимость от каннабиса и употребление алкоголя. Исходная оценка по шкале BEST — 69 баллов.

Схема лечения пациента состояла из карбамазепина в дозе 600 мг, клоназепама в дозе 1,5 мг, эсциталопрама в дозе 10 мг, рисперидона в дозе 4 мг и тригексифенидила в дозе 2 мг, а также поливитаминов. Поскольку у пациента наблюдались колебания настроения, напоминающие проявления биполярного расстройства, был поставлен диагноз: расстройства биполярного спектра. Было начато лечение эноксифеном в дозе 8 мг один раз в сутки, а доза эсциталопрама была снижена и его прием был прекращен. Было продолжено лечение карбамазепином в дозе 600 мг вместе с клоназепамом в дозе 1 мг и рисперидоном в дозе 2 мг. Через два месяца доза эноксифена была увеличена до 16 мг один раз в сутки. Наблюдалось постепенное улучшение оценки по шкале BEST (рис. 1). Потребление алкоголя пациентом значительно снизилось, нормализовались данные лабораторных исследований. У пациента не наблюдалось классических эпизодов мании и депрессии, также улучшилась работоспособность (табл. 1). После добавления эноксифена к схеме лечения не сообщалось о каких-либо побочных эффектах. Доза клоназепама была постепенно снижена, и его прием был прекращен.

Случай 4. 25-летней женщине установили диагноз ПРЛ в возрасте 18 лет. Ранее она пробовала лечение многими препаратами без существенных улучшений. Предшествующее лечение включало препарат лития в дозе 1500 мг, вальпроат в дозе 1 г, рисперидон в дозе 8 мг, галоперидол в дозе 10 мг и амисульприд в дозе 600 мг. В настоящее время она принимала литий в дозе 1200 мг, галоперидол в дозе 5 мг

и амисульприд в дозе 100 мг. Во время обследования пациентка, по-видимому, находилась в маниакальном/эйфорическом состоянии, жаловалась на повышенную сонливость. Недавние симптомы включали импульсивность, частые колебания настроения, неустойчивый уровень энергии, общие проблемы в межличностных отношениях (не относящиеся к биполярному аффективному расстройству), а также мысли о самоповреждении и суициде. У пациентки отмечалась неспецифическая паранойя, сниженная самооценка, неадекватные вспышки гнева и низкая стрессоустойчивость. Пациентка не работала и жила отдельно от мужа. Оценка по шкале BEST составляла 70 баллов, а по шкале мании Янга (YMRS) — 18 баллов. Высокая оценка по шкале BEST свидетельствует о более выраженной интенсивности и частоте симптомов, характерных для пациента с пограничным расстройством, в то время как оценка по шкале YMRS указывает на наличие клинической мании. Рассматривался диагноз: биполярное аффективное расстройство (БАР), возможно в сочетании с СДВГ у взрослых.

К схеме лечения был добавлен эноксифен в дозе 8 мг один раз в сутки, в то время как доза амисульприда была снижена, и препарат был отменен через месяц. Доза эноксифена была увеличена до 8 мг два раза в сутки. Импульсивность и НССП сохранялись даже после снижения оценки по шкале YMRS до 4 баллов, что означало клиническую ремиссию маниакального эпизода. Отмечался значительный дефицит внимания, поэтому к терапии был добавлен атомоксетин в дозе до 36 мг в сутки.

Пациентка жаловалась на сыпь в течение первых нескольких дней лечения, затем появились головные боли и бессонница. Для лечения бессонницы были назначены бензодиазепины.

Этой пациентке не проводились периодические обследования. Она была проконсультирована только через три месяца, при этом ее семья сообщила о снижении импульсивности, вспышек гнева, симптомов СДВГ, реже возникало чувство собственного превосходства. Наблюдалось улучшение общих биологических функций. Ретроспективно, отмечалось снижение возбуждения, улучшение настроения, сна и уменьшение выраженности импульсивного поведения, которое началось спустя три недели после начала приема эноксифена. При последующем наблюдении оценка по шкале BEST снизилась до 36 баллов, а по шкале

YMRS до 2 баллов. Из-за финансовых трудностей семья не могла продолжать лечение пациентки эноксифеном, и курс был прекращен после четырех месяцев приема препарата. Через три недели после отмены эноксифена у пациентки начались вспышки гнева, возбуждение и стремление к НССП, однако они были не такими тяжелыми, как до начала лечения.

Случай 5. 29-летнему полицейскому установили диагноз ПРЛ в возрасте 19 лет. В анамнезе у него было заикание и рекуррентное депрессивное расстройство, табачная зависимость и употребление алкоголя. Его болезнь имела флюктуирующее течение, к тому же он не соблюдал режим приема препаратов. У пациента в анамнезе были эпизоды неспровоцированной выраженной агрессии, за которыми следовал период спокойного состояния. После этих вспышек он не испытывал угрызений совести, но появлялось ощущение депрессии. Нестабильность настроения негативно повлияла на его отношения с людьми — пациент не мог работать. Против него была подана официальная, аргументированная жалоба на неоправданные препирательства с людьми. Пациент упомянул, что из-за тревоги он стал раздражительным, и что у него снизился аппетит. Также он жаловался на субъективно отмеченный дефицит памяти. Оценка по шкале BEST составляла 68 баллов, она увеличилась до 70 баллов через одну неделю. В детском возрасте предположительно отмечались оппозиционное поведение и сложный темперамент.

Пациент проходил курс лечения амисульпридом в дозе 100 мг, вортиоксетином в дозе 20 мг и дивальпроексом натрия в дозе 1 г в сутки. К схеме лечения был добавлен эноксифен в дозе 8 мг один раз в сутки, амисульприд, вортиоксетин были отменены, а доза дивальпроекса натрия была снижена до 750 мг в сутки. Лабораторные исследования, проведенные во время лечения, показали нормальные результаты. Отмечалось постепенное улучшение оценки по шкале BEST (рис. 1). Оценка симптомов выявила меньшее количество эпизодов насилия и вспышек гнева, снижение тяжести симптомов депрессии и повышение производительности труда (табл. 1). Однако в результате прекращения приема препарата (из-за бессонницы) у пациента произошел рецидив легкой возникающей раздражительности, импульсивности и злоупотребления алкоголем. Был запланирован повторный визит.

Авторы также провели интервью с двумя пациентами из этой серии случаев, получавших лечение эноксифеном. Каждый из них дал информированное согласие. Эти интервью были записаны в последний визит (случай 1 после трех месяцев; случай 2: после двух месяцев).

Пациентам был задан вопрос: *«Насколько по-другому вы себя чувствуете после того, как прошли курс лечения? Не могли бы вы поподробнее рассказать об этом?»*

Случай 1. *«Я всегда была очень вспыльчивой. Каждый раз, когда я испытывала раздражение, мне казалось, что я могу разрушить этот мир. Было очень трудно взаимодействовать и работать. После лечения я чувствую себя лучше. Я могу разговаривать со своими друзьями и коллегами без страха стать агрессивной. Моя тяга к внезапному принятию решений уменьшилась, и теперь я могу как следует подумать перед тем, как решусь на опрометчивый поступок по отношению к себе или другим. Я бы хотела, чтобы все оставалось так же и дальше».*

Случай 2. *«Мое настроение почти никогда не было стабильным. Я сама не знала, когда я буду грустной, разочарованной или взбешенной! Кроме того, если я ничего не ломала или не причиняла себе вреда, я не чувствовала, что смогу преодолеть эти трудности. Я не могу объяснить, возникает ли такое сильное желание просто чтобы сорваться на всех и вся. Я сомневалась в эффективности лечения, но оно помогло мне. Лекарства успокаивают меня, и я могу участвовать в консультационных сессиях. Я больше не чувствую сильного беспокойства, но хочу дальнейшего улучшения».*

Эти истории носят субъективный характер, однако дают нам живое, основанное на переживаниях пациентов, представление о том, что должны были чувствовать пациенты при изменении режима терапии.

Также стоит отметить, что у четырех пациентов (за исключением случая 4) частота позитивного поведения (пункты 13–15 шкалы BEST — блок 1) также увеличилась, начиная с первого ежемесячного обследования после начала приема эноксифена. Продемонстрировано, что увеличение частоты такого позитивного преодолевающего поведения уменьшает стресс, улучшает регуляцию настроения и уменьшает дисфункцию у людей с ПРЛ [2, 7].

ОБСУЖДЕНИЕ

В этой серии клинических случаев у всех пациентов на момент обращения наблюдалась импульсивность, а лекарственная терапия не давала удовлетворительных результатов. У этих пациентов было диагностировано ПРЛ более трех лет назад, в течение этого времени они получали лечение различными препаратами. Эноксифен назначался при недостаточной эффективности и плохой переносимости других лекарственных препаратов. Лечение эноксифеном хорошо переносилось и привело к улучшению оценки по шкале BEST и уменьшению тяжести клинической симптоматики [8]. Эноксифен имел положительный эффект в лечении ПРЛ с «мягким биполярным течением», характеризующегося значительной импульсивностью, раздражительностью и колебаниями настроения.

Импульсивность является основной чертой ПРЛ, которая усугубляется эмоциональным стрессом и может привести к суицидальному и рискованному поведению [9]. Импульсивность также является основной чертой биполярного расстройства, при этом как ПРЛ, так и биполярное расстройство приводят к эмоциональной дисрегуляции, включая неспособность контролировать реакции на провоцирующие стимулы. Дебаты о схожести этих двух состояний предполагают, что либо они находятся в одном спектре психических расстройств, либо это отдельные патологии, которые могут быть коморбидными [10]. Фактически, было показано отрицательное влияние пограничной организации личности на клинический исход БАР в связи с увеличением частоты смены циклов, тяжести эпизодов и риска злоупотребления психоактивными веществами [11]. Следовательно, лечение импульсивности, как основной черты ПРЛ, может привести к благоприятному исходу у пациентов с БАР с коморбидным расстройством личности кластера В, а также у пациентов с ПРЛ с «мягким биполярным течением».

Современный терапевтический подход к лечению симптомов нарушения контроля и импульсивного поведения состоит в применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОСЗ) и может быть дополнен антидепрессантом, антипсихотиком, препаратом лития, карбамазепином или вальпроатом. Однако антидепрессанты не продемонстрировали эффективность в отношении импульсивности, данные же

о применении антипсихотиков при импульсивности неубедительны. Антипсихотики и антидепрессанты первого поколения имеют ограниченный благоприятный эффект, длительное применение этих препаратов не изучено [12]. Фармакотерапия ПРЛ является в первую очередь вспомогательной, направленной на восстановление или достижение контроля импульсивного поведения [13, 14, 15], и можно ожидать, что снижение тяжести симптомов положительно повлияет на результаты психотерапии. Две пациентки (случай 1 и 2) стали более восприимчивы к психотерапии после лечения эноксифеном, что является интересным благоприятным эффектом.

Влияние эноксифена на импульсивность можно объяснить тем фактом, что импульсы регулируются в префронтальной зоне коры [16], и нарушения в этой зоне связаны с измененной внутриклеточной передачей сигналов, осуществляемой посредством протеинкиназы С (ПКС). ПКС ухудшает когнитивную функцию, контролируемую префронтальной корой головного мозга. Эноксифен — это ингибитор ПКС, используемый для лечения биполярного расстройства, при котором импульсивность также является основным симптомом. Ингибирующее действие эноксифена на ПКС в четыре раза сильнее по сравнению с исходной молекулой (тамоксифен); препарат достигает равновесной концентрации в течение двух недель применения и имеет благоприятный профиль безопасности [5, 17].

Специальные данные о применении эноксифена у молодых женщин отсутствуют. Риск побочных эффектов препарата зависит от дозы и продолжительности приема [18]. В исследованиях применения эноксифена для лечения рака молочной железы оценивалась антиэстрогенная активность доз, достигающих 160 мг [19]. Учитывая дозу и продолжительность лечения в этом исследовании (низкие дозы эноксифена (8 мг в сутки) в течение короткого периода времени — четыре месяца или менее), риск побочных эффектов можно считать низким. Кроме того, исследования на основе сообщений о случаях демонстрируют безопасность и эффективность эноксифена у женщин, получавших лечение в течение четырех месяцев и года [20, 21].

В этой серии случаев лечение эноксифеном привело к уменьшению тяжести симптомов у пациентов с ПРЛ (с преобладанием импульсивности),

а у нескольких пациентов, прервавших лечение эноксифеном, был отмечен рецидив симптомов. Всем пациентам этой серии случаев диагноз ПРЛ был поставлен более трех лет назад, и они либо не отвечали на другие препараты, либо плохо переносили их. Таким образом, назначение эноксифена обусловлено его действием на протеинкиназу С, которая влияет на развитие импульсивности, злоупотребления психоактивными веществами и мании. В этой конкретной подгруппе пациентов наблюдалось улучшение оценки по шкале BEST наряду со снижением злоупотребления психоактивными веществами, импульсивности и НССП, а также улучшением межличностных отношений и производительности труда. Кроме того, отмечалось снижение количества эпизодов насилия/самоповреждения и гнева. Побочных эффектов было немного, и они включали тошноту, бессонницу и беспокойство. Однако высокая стоимость препарата может быть потенциально ограничивающим фактором. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, чтобы установить эффективность и долгосрочную безопасность эноксифена как потенциального терапевтического средства в сложном лечении ПРЛ.

История публикации

Статья поступила: 22.08.2023

Статья принята: 07.12.2023

Публикация: 14.12.2023

Вклад авторов: 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.

Цитировать:

Банерджи Д., Рэй Р. Применение эноксифена при пограничном расстройстве личности с выраженной импульсивностью: серия клинических случаев // Consortium Psychiatricum 2023. Т.4, №4. CP13622. doi: 10.17816/CP13622

Сведения об авторах:

***Дебанджан Банерджи**, MD, консультант по гериатрической психиатрии, Многопрофильная больница Аполло Глениглс; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8152-9798>, Scopus AuthorID: 57191832268. E-mail: dr.djan88@gmail.com

Раджаши Рэй, доцент, кафедра психиатрии, Институт медицинских наук и больница Гаури Деви.

* автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Bozzatello P, Rocca P, De Rosa ML, Bellino S. Current and emerging medications for borderline personality disorder: is pharmacotherapy alone enough? *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(1):47–61. doi: 10.1080/14656566.2019.1686482.
2. Guilé JM, Boissel L, Alaux-Cantin S, de La Rivière SG. Borderline personality disorder in adolescents: prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther*. 2018;9:199–210. doi: 10.2147/AHMT.S156565.
3. Choi-Kain LW, Finch EF, Masland SR, et al. What works in the treatment of borderline personality disorder. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2017;4(1):21–30. doi: 10.1007/s40473-017-0103-z.
4. Leichsenring F, Leibling E, Kruse J, et al. Borderline personality disorder. *Lancet*. 2011;377(9759):74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61422-5.
5. Ahmad A, Sheikh S, Shah T, et al. Endoxifen, a new treatment option for mania: a double-blind, active-controlled trial demonstrates the antimanic efficacy of endoxifen. *Clin Transl Sci*. 2016;9(5):252–259. doi: 10.1111/cts.12407. Erratum in: *Clin Transl Sci*. 2017;10(2):117.
6. Thanvi V. Real-world long-term experience on endoxifen in bipolar disorder with psychotic symptoms. *Case Rep Psychiatry*. 2022;2022:3684181. doi: 10.1155/2022/3684181.
7. Pfohl B, Blum N, St John D, et al. Reliability and validity of the Borderline Evaluation of Severity Over Time (BEST): a self-rated scale to measure severity and change in persons with borderline personality disorder. *J Pers Disord*. 2009;23(3):281–293. doi: 10.1521/pedi.2009.23.3.281.
8. Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord*. 2003;73(1–2):1–5. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00390-7.
9. Krause-Utz A, Erol E, Broussianou AV, et al. Self-reported impulsivity in women with borderline personality disorder: the role of childhood maltreatment severity and emotion regulation difficulties. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*. 2019;6:6. doi: 10.1186/s40479-019-0101-8.
10. Eskander N, Emany M, Saad-Omer SM, et al. The impact of impulsivity and emotional dysregulation on comorbid bipolar disorder and borderline personality disorder. *Cureus*. 2020;12(8):e9581. doi: 10.7759/cureus.9581.
11. Saunders KEA, Jones T, Perry A, et al. The influence of borderline personality traits on clinical outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2021;23(4):368–375. doi: 10.1111/bdi.12978.
12. Prado-Lima PA. Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo [Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior]. *Braz J Psychiatry*. 2009;31 Suppl 2:S58–65. doi: 10.1590/s1516-44462009000600004. Portuguese.
13. Chanen AM, Thompson KN. Prescribing and borderline personality disorder. *Aust Prescr*. 2016;39(2):49–53. doi: 10.18773/austprescr.2016.019.
14. Bellino S, Bozzatello P, Brignolo E, Bogetto F. Antipsychotics in the treatment of impulsivity in personality disorders and impulse control disorders. *Current Psychopharmacology*. 2013;2(1):5–17. doi: 10.2174/2211556011302010005.
15. Kim S, Lee D. Prefrontal cortex and impulsive decision making. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):1140–1146. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.005.
16. Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, et al. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science*. 2004;306(5697):882–884. doi: 10.1126/science.1100021.
17. Ahmad A, Sheikh S, Khan MA, et al. Endoxifen: A new, protein kinase C inhibitor to treat acute and mixed mania associated with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2021;23(6):595–603. doi: 10.1111/bdi.13041.
18. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394–1397. doi: 10.1097/01.AOG.0000450757.
19. Goetz MP, Suman VJ, Reid JM, et al. First-in-human phase I study of the tamoxifen metabolite z-endoxifen in women with endocrine-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3391–3400. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3246.
20. Garg S. First report of endoxifen treatment for 1 year: a case report of bipolar disorder. *Int J Multispecialty Health*. 2022;8(5):1–4. DOI 10.5281/zenodo.6596684.
21. Gowda M, Dewani K. Cost-effectiveness of endoxifen therapy in severe psychotic bipolar I disorder: a case report. *Int J Appl Res*. 2022;8(8):09–13.

Биологический редукционизм как препятствие для дальнейшего развития биопсихосоциальной концепции психических расстройств

Biological reductionism as an obstacle to the advancement of the biopsychosocial concept of mental disorders

doi: 10.17816/CP15476

Мнение

Aleksandr Kotsyubinsky¹, Daniil Kotsyubinsky²

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² Independent not-for-profit educational organization of higher education "European University at St. Petersburg", Saint Petersburg, Russia

Александр Коцюбинский¹, Даниил Коцюбинский²

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

² Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Европейский университет в Санкт-Петербурге»

ABSTRACT

The substantial progress in neurobiological technologies has narrowed the horizons of many psychiatrists, ultimately leading them to focus exclusively on biomedical research, primarily aimed at studying the biological basis of mental illnesses. This has led to an unjustified dominance of the biomedical paradigm in understanding the nature of mental disorders, while virtually ignoring the study of other components of the disease related to the psychosocial maladjustment of patients. This trend, largely associated with advancements in neuroscience employing neuroimaging techniques to study the brain's activity as a biophysical object, has contributed to the development of such innovative field as evidence-based medicine. The methods of evidence-based medicine are seen as adequate in terms of determining the effectiveness of therapy for predominantly biologically determined components of mental illness (including the selection of medications) and only partially for psychological interventions. However, it seems that the predominant use of evidence-based medicine principles is insufficient for a holistic diagnostic approach, which includes a multilevel (diversified) representation of the criteria of effectiveness for pharmacological and psychological interventions. In this regard, it is promising to establish a scientifically and clinically productive combination of, on the one hand, the evidence-based concept of effectiveness assessments based on high-quality randomized scientific studies, and on the other, expert opinions of highly qualified scientific specialists, as well as practicing physicians with their personal professional experience in individualized therapy. This makes it reasonable to develop a personality-oriented personalized psychiatry, based on a biopsychosocial understanding of the nature of mental disorders, their holistic assessment, and the development of comprehensive therapeutic measures.

АННОТАЦИЯ

Масштабные успехи нейробиологических технологий «сузили оптику» многих психиатров, в итоге сосредоточившихся на проведении исключительно биомедицинских исследований, направленных в первую очередь на изучение биологических основ психических заболеваний. Это ведет к неоправданному доминированию биомедицинской парадигмы понимания природы психических расстройств при фактическом игнорировании изучения других компонентов заболевания, связанных с психосоциальной дезадаптированностью пациентов.

Указанная тенденция, в значительной степени связанная с достижениями в области наук, изучающих с помощью соответствующих нейровизуализационных техник деятельность головного мозга как биофизического объекта, способствовала развитию такого инновационного направления, как доказательная медицина. Методы доказательной медицины видятся адекватными в плане определения эффективности терапии преимущественно биологически обусловленных компонентов психического страдания (включая выбор медикаментов) и лишь отчасти — психологических интервенций. Однако представляется, что доминирующее использование принципов доказательной медицины является недостаточным для холистического диагностического подхода, включающего полифоническое (многовекторное) представление о критериях эффективности фармакологических и психологических интервенций. В связи с этим перспективно скорейшее налаживание научно и клинически продуктивного соединения с одной стороны — доказательной концепции оценок эффективности, основанной на результатах высококачественных рандомизированных научных исследованиях, а с другой стороны — экспертных мнений высококвалифицированных научных специалистов, а также врачей-практиков с их личным профессиональным опытом индивидуализированной терапии. Это делает обоснованным развитие лично ориентированной персонализированной психиатрии, основанной на биопсихосоциальном понимании природы психических расстройств, холистической их оценке и разработке комплексных терапевтических мероприятий.

Keywords: *biological reductionism; biopsychosocial approach; evidence-based medicine; person-centered psychiatry*

Ключевые слова: *биологический редукционизм; биопсихосоциальный подход; доказательная медицина; лично-персонализированная психиатрия*

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 20 лет появилось множество передовых технологий, значительно расширивших наши знания о мозге и нейробиологии психических болезней. В то же время отмечается недостаточность новых биологически центрированных знаний для осуществления качественного прорыва в сфере прикладной психоневрологии [1].

Более того, на фоне бурного медико-технологического прогресса в недрах психиатрии на протяжении последних двух десятилетий развивается отчетливо выраженный концептуальный диагностический и терапевтический кризис, в основе которого — утрата «азимута» дальнейшего развития как теоретических изысканий, так и клинических практик, являющихся естественным продолжением теории [2–8]. Дело в том, что масштабные успехи нейробиологических технологий «сузили оптику» многих психиатров, в итоге сосредоточившихся на проведении исключительно биомедицинских исследований, направленных в первую очередь на изучение биологических основ психических заболеваний. В итоге происходит редуцирование утвердившегося в психиатрической науке на протяжении XIX–XX вв. представления о психических расстройствах человека как о патологии, охватывающей всю его психофизическую систему в целом. Эта сложная картина сводится к упрощенному представлению о «болезнях

мозга» человека [9–10]. Опираясь на приоритетное развитие генетических, а также нейровизуализационных и когнитивных исследовательских работ, сторонники указанного подхода по сути постулируют *нейробиологическую парадигму* психических расстройств (в рамках которой понимание их природы приближается к атомистическо-материалистической концепции Демокрита) и оставляют вне рассмотрения *дуалистичную организацию психики человека* (впервые упомянутую Аристотелем), которая в Новое время получила развитие в рамках представлений о *психофизическом параллелизме* (в терминологии Готфрида Вильгельма Лейбница).

Наиболее очевидным проявлением кризиса психиатрии в начале XXI в., вызванного ее выраженным «биологизаторским перекосом», стал тот факт, что категориальный принцип диагностики психических расстройств к концу XX столетия во многом исчерпал свой теоретический и практический потенциалы [11–12]. В результате произошел отказ от жесткой демаркации экзогенно-эндогенных взаимоотношений в пользу представлений о спектрах психических расстройств. Вместе с тем и при таком «обновленном» подходе психиатрическая терминология, по сути, осталась оторванной от человека, страдающего конкретным психическим недугом.

Как следствие — происходит превращение психиатрии как науки, в которой естественно-научная

и гуманитарная составляющая находятся в нерасторжимом единстве (что соответствует единству человека как нерасторжимого психофизического феномена), — в науку сугубо технократическую, в основе которой лежит не человек, а то или иное его клиническое проявление. В свою очередь, субъект-субъектные отношения, составляющие фундамент медицинской помощи врача — пациенту, оказываются исключительно субъект-объектными. Иными словами, психиатрия как наука становится технологией, что приводит к ее *дегуманизации*.

Здесь необходимо особо подчеркнуть следующий факт. Продуктивное развитие психиатрии, приведшее к появлению представлений о «спектрах» психических расстройств и *двумерной (количественной) их оценке*, позволяющей во многих случаях определить степень выраженности того или иного психопатологического домена — в отрыве от дальнейшего развития качественно-категориального аппарата психиатрической нозологии, к сожалению, не только не ведет к принципиальному преодолению клинко-диагностического кризиса, но оказывается одним из его проявлений.

Дело в том, что — при отсутствии полноценно обновленной теоретической базы — двумерные диагностические характеристики оказываются неэффективными. Они не позволяют осуществить целостный теоретический подход, поскольку базируются на произвольно-конвенциональном и упрощенном эклектично-номотетическом подходе, описывающем психические расстройства без учета индивидуальных характеристик и психологической истории личности.

При таком подходе в клинической практике, особенно при терапии непсихогенно обусловленных психических расстройств, она ограничивается использованием психофармакологических препаратов, что разрушает как комплексность терапевтических усилий, так и систему оценки ее эффективности — последняя сводится лишь к фиксации снижения выраженности тех или иных синдромальных проявлений психического расстройства. В свою очередь, это ведет к чрезвычайно широкому и безальтернативному использованию при оценке эффективности терапии критериев доказательности, получаемых исключительно на основании тех рандомизированных научных исследований, которые касаются психофармакологических препаратов.

Сегодня исследовательский дизайн сосредоточен на методах симптоматического улучшения, осуществляемых посредством проведения рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). В то же время значимость самих показателей эффективности, полученных на основании РКИ, не ранжирована и даже явно не определена [13].

Простой обзор литературы легко обнаруживает существенное количественное превалирование рандомизированных испытаний, исследующих эффективность фармакологических вмешательств, — над исследованиями нефармакологических вмешательств [14].

Правомочен вопрос: должны ли мы полагаться исключительно на статистический анализ числовых данных, как это делается при проведении рандомизированных контролируемых клинических испытаний (РКИ) [15]? Возможно ли увеличение удельного веса психосоциальных систематических эмпирических исследований, имеющих отношение к клинической практике, в которой наряду с применением медикаментозной терапии используются также психологические интервенции [16–17]?

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные критические замечания в отношении результатов использования в психиатрии РКИ и иных методов доказательной медицины концентрируются вокруг трех основных ее изъянов:

- 1) избыточной зависимости от экспериментально-биологического (генетического, фармакологического и т.д.) эмпиризма [18], который, в отличие от теоретических подходов, раскрывающих существенные связи действительности, отражает более поверхностный уровень зависимостей;
- 2) некорректного понимания самого термина «доказательство» [19];
- 3) сомнительности представлений о том, что основные положения доказательной медицины являются «единственно правильными» [20].

Необходимо отметить, что отечественные психиатры, вставшие на путь доказательной медицины, во многих случаях трактуют подход, базирующийся исключительно на данных высококачественных РКИ, предельно узко и жестко, к тому же рассматривая его в качестве безальтернативного. Согласно этому подходу, выявленные общие закономерности,

характерные для узкой когорты специально отобранных пациентов, декларируются как аксиома для целого спектра психических расстройств, без учета индивидуальных различий пациентов. В итоге основными в системе доказательной медицины оказываются статистические методы [21]. При этом игнорируется тот факт, что установление статистически определяемой усредненной вероятности — это научно-статистический, но не научно-системный подход [22], и что улучшение статистических процедур вряд ли способно, во-первых, решить проблему более полного понимания сущности психических расстройств и, во-вторых (что не менее важно), улучшить результаты лечения конкретного пациента [23].

К сказанному необходимо добавить, что последовательные сторонники «доказательности», по сути, отрицают ценность авторской экспертизы как важного источника релевантных знаний. При этом вне рамок рассмотрения остаются как экспертное мнение (основанное на клиническом мышлении и личном профессиональном опыте врача), так и особенности индивидуального адаптационно-компенсаторного потенциала конкретного больного. В частности, описательные обзоры, отражающие личную позицию авторов публикации по конкретной проблеме, адепты доказательной медицины оценивают как «низкосортные», противопоставляя им систематизированные обзоры как результаты серьезных научных исследований [24]. Как нетрудно заметить, перед нами — не что иное, как весьма вульгарная и далекая от научности попытка «ранжировать» совершенно разные жанры научных исследований, каждый из которых обладает собственным набором «предельных качеств», заложенных в самом исследовательском алгоритме.

Таким образом в сознание многих врачей (не только психиатров) внедряется нехитрая мысль о том, что единственно научными и по-настоящему доказательными являются лишь те данные, которые основаны на экспериментальном материале и, кроме того, густо и послойно забальзамированы математическими формулами, вероятно, гарантирующими им вечную

ценность и бессмертие. Подобные настроения проникли и в среду отечественных специалистов в области психических и поведенческих расстройств — при том, что одноименный раздел ныне действующей МКБ-10 является не продуктом доказательной медицины, а компромиссной конвенцией [25].

Стоит подчеркнуть, что принцип *кохрейновской доказательности*¹ на Западе трактуется более широко, чем среди массы российских его приверженцев. Многие западные адепты РКИ (EBM) рассматривают доказательную медицину как центрированную на личности пациента в целом, а не на фрагментарных биоэкспериментально тестируемых показателях его симптоматики. В рамках этого подхода доказательная медицина предстает как процесс оказания медицинской помощи, предусматривающий накопление, интерпретацию и интегрирование надежных, важных и обоснованно применимых доказательств, направленных на улучшение качества клинических решений, касающихся терапии конкретного пациента [26].

Среди ряда западных, а также «умеренных» российских сторонников *кохрейновской доказательности* утвердилось представление о необходимости — как при проведении РКИ, так и в процессе аналитической обработки их данных, — обязательного учета целого ряда факторов, *заведомо ограничивающих* релевантность методов доказательной медицины и делающих необходимыми дополнительный контроль и перепроверку результатов, полученных посредством РКИ (EBM). Речь идет о следующих факторах:

1. Разрыв между показателями эффективности и результативности терапии (*efficacy — effectiveness gap*), остающийся ахиллесовой пятой академических подходов, ориентированных на доказательные исследования [27]. Имеются в виду различия между пользой лекарственного вмешательства в моделируемых условиях (РКИ) — и в клинической действительности [22]. Такая ситуация ставит под сомнение безоговорочность результатов проводимых РКИ, свидетельствующих об эффективности тех или иных препаратов [28].

¹ Некоммерческая организация «Кохрейновское сотрудничество» участвует в разработке руководств Всемирной организации здравоохранения. Название организации происходит от фамилии ее основателя — шотландского ученого-медика Арчибалда Кохрейна (Арчибалда Лемана Кокрана, 1909–1988), отстаивавшего необходимость доказательной медицины и проведения клинических испытаний и написавшего книгу «Эффективность и действенность: случайные размышления о здравоохранении» (Cochrane Archie. *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*, 1972).

2. Невозможность универсальным способом установить прямую связь индивидуального подхода с медианным характером данных РКИ [22]. Это приводит к ограниченной полезности достоверных результатов РКИ для отдельных пациентов [29], так как в данных исследованиях не учитывается то обстоятельство, что «статистические результаты, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), систематических обзорах и метаанализах, малопригодны для принятия решений в отношении отдельных клинических случаев, поскольку дают лишь вероятностный ответ на поставленные вопросы и мало учитывают индивидуальные особенности пациентов» [30]. Даже если оставить в стороне вопрос о потенциальных диагностических погрешностях РКИ, представляется вполне очевидным, что РКИ, оперируя средними показателями результатов в группе, не дают ответа на вопросы относительно лечения отдельных пациентов [29]. Существующие инструменты терапевтического выбора с привлечением данных РКИ (оценка мощности выборки, профиля соотношения пользы и рисков, характеристики неблагоприятных исходов в экспериментальной и контрольной группах и т. п.) не позволяют прогнозировать с высокой долей вероятности фактическое воздействие лечения на конкретного пациента, который не является гипотетическим «средним человеком» (average person). Иными словами, выявленные в рандомизированных исследованиях закономерности **общего** характера (эффективность конкретного препарата при определенных психических состояниях) не могут восприниматься как аксиома для **частного** (индивидуального) случая (конкретного пациента). Не случайно доказательную медицину предлагается считать вариантом стратегии выживания вида, в то время как клиническую практику — стратегией выживания индивида [31]. Важно также подчеркнуть, что оценка результатов РКИ без учета *условности* конвенциональных диагностических разграничений ведет к необоснованной абсолютизации и избыточной обобщаемости выводов относительно эффективности отдельных терапевтических вмешательств в отношении широкого круга психических расстройств. Наконец, в ходе РКИ изучается «идеальный пациент», удельный вес которых в популяции не превышает 5–10%. В то же время результаты, полученные на основании изучения узкой

и клинически рафинированной группы состояний, в дальнейшем экстраполируются на всех пациентов и выступают в роли обоснования стандартизации лечения широкой группы состояний, причем без учета индивидуальных особенностей пациента. При этом усредненные показатели эффективности и переносимости, полученные в ходе доказательных исследований, при лечении конкретного пациента могут оказаться полезными, индифферентными или даже нанести ему вред.

3. Методологическая невозможность бесконфликтного (незаинтересованного) использования доказательной доктрины в психиатрической практике [8, 32–33]. Данное обстоятельство обусловлено тем, что вследствие влияния фармацевтических компаний на результаты клинических испытаний и несмотря на целый ряд мер противодействия этому воздействию, полностью исключить значимость этого фактора невозможно [34]. Широко распространена практика, когда доказательства, подтверждающие эффективность прежних терапевтических технологий, практикуемыми врачами — под непосредственным воздействием фармакологических фирм — замалчиваются, в то время как назначение новых и более дорогих методов терапии — напротив, активно поощряется [14]. Как отмечают в этой связи S. Every-Palmer, J. Howick [28], сложившаяся практика такова, что наиболее авторитетные эксперты (opinion leaders) доказательности проводимых исследований одновременно являются оплачиваемыми специалистами маркетинговых отделов фармацевтических компаний. Очевидный конфликт интересов не позволяет воспринимать их заключения как соответствующие требованиям научной объективности. Более того, даже клинические рекомендации, основанные на индивидуальных полномочиях некоторых исследователей, прямо или завуалированно связанных с фармфирмами, не могут быть свободны от подозрений в ангажированности. Известно также, что существует много непрямым способов влияния фармацевтических компаний на процесс терапевтического выбора. Эти проблемы качественного анализа результатов исследования до сих пор не имеют удовлетворительного решения.

4. Маловероятность (а в реальности — невозможность) в медицинской практике, в том числе при проведении

«доказательных» исследований, абсолютного нивелирования личностной составляющей врача (его «харизмы»), аккумулирующей его индивидуальное образование и врачебный опыт, его эмпатию и интуитивную обоснованность его суждений.

Как отмечают М.Л. Зобин и Н.В. Устинова [22], перечисленные факторы затрудняют унификацию терапевтического выбора исключительно на основе данных, полученных в ходе РКИ. Однако, это не исключает возможность рассмотрения проблемы взаимоотношений доказательной медицины и психиатрической практики в философских категориях «общего» и «особенного», находящихся в диалектическом взаимодействии.

Представляется, что тотальное и доминирующее использование принципов доказательной медицины является недостаточным в контексте биопсихосоциального диагностического подхода, включающего полифоническое (многовекторное) представление о критериях терапевтической эффективности. А именно дифференцированное рассмотрение клинического, психологического и социального статуса пациента. «Рафинированные» постулаты т. н. доказательной медицины далеко не всегда могут быть использованы как средство определения наиболее эффективной модели терапевтического вмешательства [2]. Необходимость дозированного использования доказательной медицины возникает также при оценке психосоциальных и «клиентцентрированных» вмешательств, для которых обязательным является максимальный учет факторов экзистенциальной природы, по определению не поддающихся описанию посредством РКИ.

Помимо этого, попытки определения доказательной эффективности различных методов психотерапии также выглядят проблематичными. Там же, где методы доказательной медицины, — вопреки и научному, и попросту здравому смыслу — все же рассматриваются в качестве единственного метода, применяемого для определения степени эффективности немедикаментозных (в частности — психотерапевтических и социотерапевтических) интервенций и организационно-реабилитационных мероприятий, эти методы нередко оказываются не просто бесполезными, но даже вредными. Здесь в очередной раз приходится напомнить о том, что основоположники доказательной концепции никогда не заявляли

об уникальности и безальтернативности их метода во всех без исключения диагностических и терапевтических случаях.

Всё, сказанное выше, не отменяет того факта, что у доказательной медицины есть свои сильные стороны и что изначально ей отводилась роль не разрушителя традиционной парадигмы («кукушонка», выталкивающего из гнезда конкурентов), но универсального помощника в расширении клинического опыта и принятии обоснованных терапевтических решений [35]. То есть таких решений, которые, во-первых, опираются на индивидуальный опыт врача и, во-вторых, учитывают данные, полученные благодаря анализу больших массивов разнообразной клинической информации. Методы доказательной медицины представляются эффективными прежде всего в плане определения терапии биологически обусловленных компонентов психического страдания (включая выбор медикаментов). Именно такой взгляд на сущность и предназначение доказательной медицины соответствует стремлению «клиницистов к получению более детализированной информации о выборе терапевтической тактики в повседневной клинической практике» [30].

Помимо этого, следует особо подчеркнуть, что альтернативный доказательному, *субъективно-экспертный* (индивидуально-врачебный) подход также представляется уязвимым и ни в коей мере не должен претендовать на статус единственно эффективного. Слабые стороны такого подхода заключаются в следующем:

1. Удовлетворительного решения проблемы включения субъективных характеристик (основанных на восприятии клиницистом внешних данных и личных пожеланий пациентов) в формализованный протокол по выбору клинического решения до сих пор не найдено.

2. Оценка клиницистом эффективности различных методов лечения во многом определяется его аналитическими способностями, глубиной понимания методологии разных дизайнов исследования и знанием основных статистических процедур. То есть зависит от многих субъективных факторов, из которых только в конечном счете складывается искусство врача, представляющее собой в идеале разумно откалиброванную совокупность доказательств, экспертных выводов и клинического опыта [36].

3. Потребности пациента также трудно систематизировать, поскольку они определяются его личными предпочтениями, индивидуальными психосоциальными характеристиками и особенностями терапевтического альянса [23]. К тому же декларируемая обязательность учета предпочтений и ценностей пациента для выбора терапии в психиатрии бывает ограничена потенциальной невозможностью адекватной оценки пациентом своего состояния в силу характера самого заболевания. К сказанному следует добавить, что упомянутое право пациента ограничивается не только его компетентностью, но и объективными причинами, связанными со сложностью интерпретации фактических данных.

И все же, несмотря на отмеченную ограниченность субъективно-экспертного (индивидуально-врачебного) метода, интегратором и проводником в процессе поиска оптимальных клинических решений и терапевтического выбора остается именно врач. С этим связано по сей день не поколебленное понимание того, что для выбора наиболее эффективного терапевтического вмешательства в психиатрии используется не формальный протокол, как рекомендуется жесткими правилами доказательной медицины, но согласованный с протоколом экспертный консенсус. Отсутствие такого согласования лишь повышает опасность профанации основных идей доказательного подхода [23]. В этих случаях терапия порой редуцируется до жесткого выполнения предписанных фармакологически акцентированных «стандартов», то есть в большинстве случаев сводится к шаблонному назначению регламентируемых препаратов, «узаконенных классификациями» в качестве единственно адекватных средств лечения конкретных клинических форм заболевания. Тем самым терапия проводится вне какой-либо связи с интегративной сущностью психического расстройства, то есть вне учета больного, а не только его болезни.

Все вышесказанное — на новом уровне понимания — возвращает нас к заявленной в начале статьи констатации кризисного состояния психиатрии, вызванного конфликтом жесткой *биомедицинской модели* (biomedical model), поддерживаемой фармфирмами и пока доминирующей в практической медицине, с одной стороны — и, с другой, *биопсихосоциальной модели* (biopsychosocial model), отстаиваемой в реальности лишь некоторыми учеными и врачами-практиками.

Как следует из рассмотренных выше фактов и обобщений, отмеченный конфликт обусловлен в большей степени субъективными, нежели объективными факторами, и должен быть как можно скорее и полнее преодолен. Дело в том, что *биологизаторские* подходы в отрыве от гуманитарных оказываются принципиально недостаточными для достижения конечной цели — максимально эффективной комплексной терапии психически больных и их функционального восстановления. Точно так же недостаточными оказываются и гуманитарные подходы, если их полностью «оторвать» от нейробиологической базы и операциональных критериев. В то же время ситуация, в которой находятся с одной стороны — *биологизаторские*, а с другой — *гуманитарные* подходы (опирающиеся на биопсихосоциальную парадигму), не выглядит симметричной. Первые, получая финансовую и лоббистскую поддержку со стороны фармакологических фирм, активно внедряются в жизнь. Вторые же, в силу дефицита лоббистского потенциала, находятся в состоянии нарастающей изоляции от текущей психиатрической практики, оказывающейся почти целиком ориентированной лишь на психопатологическую диагностику и внедрение сугубо психофармакологических методов лечения больных.

Промежуточно резюмируя вышесказанное, следует подчеркнуть, что две рассматриваемые стратегии невозможно «примирить» или объединить. Кроме того, они не вытекают одна из другой и не образуют иерархии. Они всегда параллельны и взаимокomплементарны. Надо лишь отдавать себе отчет в их предназначении и заботиться о том, чтобы один из указанных подходов не уничтожил другой в угоду вульгарным идеологическим упрощениям, прикрываемым ссылками (зачастую некорректными) на «авторитеты», либо коммерческим интересам фармакологических фирм.

В особенном (конкретном пациенте) отражены черты как *общего* (видового), так и *единичного* (индивидуального). Поскольку не существует ни абсолютно тождественных, ни абсолютно различных пациентов, противопоставление доказательных подходов с одной стороны и клинической практики с другой — лишено всякого смысла. [23]. Как лишены смысла и попытки провозгласить «монополизм» одного из них.

На этом фоне все более явственным становится представление о том, что *доказательность в медицине*,



Рис. 1 Схема «триады» доказательной медицины.

должна — чтобы приносить исключительно пользу — включать в себя три обязательные пересекающиеся составляющие (рис. 1).

Как видно, обоснование доказательности в медицине связано с необходимостью учета данных:

- а) высококачественных рандомизированных научных исследований;
- б) экспертного мнения высококвалифицированных научных специалистов (здесь следует отметить, что методологическая ошибка узко понимаемого принципа *кохрейновской доказательности* состоит в том, что компетенции и экспертность конкретных специалистов неувливаемым образом исключаются из самой системы «доказательной медицины»);
- в) экспертного мнения врачей-практиков, опыт которых позволяет видеть и учитывать при проведении терапии индивидуальный адаптационно-компенсаторный потенциал пациентов.

В связи с этим перспективно скорейшее налаживание исследований, включающих взаимовыгодное «сотрудничество» этих трех компонентов доказательности, что, в силу учета в этом случае не только биологических механизмов развития заболевания, может явиться базой для развития биопсихосоциального понимания природы психических расстройств, холистической диагностической их оценки и разработки комплексных терапевтических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная медицина, как мы уже подчеркивали ранее [37], во многом стремится приблизиться

к точным наукам, однако все равно никогда одной из них не станет. Дело в том, что экспертные суждения врача (как ученого, так и практика), основанные на его индивидуальном опыте и его личности, а равно на знании им особенностей личности конкретного больного, — всегда имели и будут иметь важное значение для эффективного лечения, являющегося, в свою очередь, главной целью медицины и как науки, и как практической отрасли. При этом следует особо подчеркнуть, что в области психиатрии принципы доказательной медицины, претендующие на точность, в наибольшей степени (по сравнению с другими медицинскими специальностями) оказываются далекими от сложносоставной сущности исследуемых расстройств, а значит, и от права рассматриваться в качестве монопольного подхода при оценке эффективности терапии.

Узко понимаемая доказательная медицина не эквивалентна доказательности в медицине. В настоящее время налицо полярность представлений об использовании результатов РКИ в практике здравоохранения. Перекос в сторону исключительно принципов доказательной медицины приобретает в наших условиях еще одну негативную сторону, когда под флагом абсолютизации «доказательности» происходит «оптимизация» терапии и организации медицинской помощи. Это приводит не только к уменьшению доступности широкой палитры специализированной медицинской, в том числе психиатрической, помощи, но и к ухудшению ее качества (в связи с практическим сведением терапии к использованию только психофармакологических препаратов). По факту происходит деклинизация психиатрии.

Необходимо конструктивное сближение обеих позиций. С одной стороны, нельзя не признать, что клиницист, не использующий результаты РКИ, подобен путешественнику без компаса и карты. Однако, с другой стороны, также ясно, что врач, слепо следующий «доказательным» стандартам и не имеющий собственного клинического опыта, не учитывающий индивидуальные особенности пациента, похож на путешественника, хотя и с компасом, но в зоне магнитной аномалии. В силу сказанного, с одинаковой силой настораживают как врачи, опирающиеся только на свой личный опыт и здравый смысл (экспертное мнение), так и врачи, лечащие исключительно «по написанному» в метааналитических обзорах

(высококачественных научных исследованиях): даже регулярно читая самые современные систематические обзоры (являющиеся *ultimo ratio*, с точки зрения адептов *доказательности*), именно врач, как справедливо замечает Триша Гринхальх [38], «должен решить, как этот количественный результат, значимый или незначимый, повлияет на лечение его пациента». И хотя методы *доказательной медицины* при оценке эффективности психотерапии сопровождаются крайне усложненным протоколом РКИ (и думается, по этическим и прагматическим соображениям вовсе исключают использование двойного слепого метода), они не отменяют самой «универсально-доказательной» концепции, ориентированной на «стоцентную» воспроизводимость результатов.

Разговор о перспективах «снятия» искусственного в своей основе противостояния и конфликта с одной стороны — доказательной парадигмы оценок эффективности диагностики и терапии, а с другой — и экспертно-ориентированной парадигмы, а также о необходимости скорейшего налаживания их взаимовыгодного «сотрудничества» хотелось бы завершить философско-обобщающим высказыванием Ю.А. Александровского [39], раскрывающим взаимоотношения «солидаризм» всего живого, включая научное описание и понимание этого живого: «Эволюционное многовековое объединение живых клеток, формирование простейших, а потом и сложных организмов животных и человека, несмотря на временные ситуационные противостояния, являются жизненной необходимостью процесса взаимодействия. С учетом этого можно думать о необходимости создания и в биологии, и в социологии единой общей теории объединения и развития». Сказанное представляется чрезвычайно актуальным и акцентирующим наше внимание на необходимости скорейшей разработки полноценной теории эволюционной психиатрии и интеграционной методологии в целях синтеза биологической психиатрии (как естественнонаучной дисциплины) и психосоциальной психиатрии (как в значительной степени гуманитарной науки), без чего невозможен успех комплексных терапевтических усилий. В этом случае принцип доказательности, при умеренно критическом к нему отношении, может стать валидным при проведении научных изысканий всех типов.

Развивая вышесказанное, следует согласиться с утверждением Д.А. Затейщикова [40] о том, что

поскольку вариабельность — закон жизни и не существует двух одинаковых организмов и двух людей, которые одинаково болеют, — следует переходить от медицины доказательной — к медицине персональной, так как в доказательной медицине «лечат не больного, а популяцию, т. е. снижают процент заболеваемости в популяции в целом». Особенно драматично звучит в этом контексте тема технологического обезличивания и объективистской нивелировки психологической индивидуальности душевнобольного в системе современной «доказательно-цифровой» психиатрии [41]. Указанная негативная тенденция снижает до уровня второстепенности важные, хотя и неспецифические, аспекты лечения — такие, например, как воспринимаемое пациентом качество терапевтического альянса, — при том что культура и смыслы, наполняющие этот альянс, часто играют ключевую роль в динамике характеристик психического состояния пациента [42]. В силу этого в настоящее время особенно важным становится акцент на личностно-персонализированном подходе к больному.

Таким образом, будущее за осмысленной разработкой и доказательным учетом эффективности терапевтического влияния на механизмы патогенеза психических расстройств, включающими изучение причинно-следственных связей между составляющими их биопсихосоциальными доменами. В основе выбора терапевтического вмешательства, а равно оценки его качества должен лежать личностно-центрированный персонализированный подход к больному, отвечающий биопсихосоциальным представлениям о генезе психических расстройств. В основе этого подхода — отношение к пациенту не только как к объекту (пушкой и единичному), но и как к субъекту со сложным внутренним миром. Вряд ли сто́ит специально пояснять, что в таких областях, как психология и психиатрия (реабилитационное направление которой убедительно свидетельствует о необходимости включения, помимо психофармакологических, также психо- и социотерапевтических подходов), роль «гуманитарного компонента», помимо естественнонаучно-биологического, является в высшей степени значимой.

История публикации

Статья поступила: 23.11.2023

Статья принята: 04.12.2023

Публикация: 14.12.2023

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в исследование и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Коцюбинский А.П., Коцюбинский Д.А. Биологический редукционизм как препятствие для дальнейшего развития биопсихосоциальной концепции психических расстройств // Consortium Psychiatricum. 2003. Т.4, №4. CP15476. doi: 10.17816/CP15476

Сведения об авторах:

***Александр Петрович Коцюбинский**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения социальной нейропсихиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4826-9688>
E-mail: ak369@mail.ru

Даниил Александрович Коцюбинский, к.и.н., Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Европейский университет в Санкт-Петербурге»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3642-0774>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Salone A, Di Giacinto A, Lai C, et al. The interface between neuroscience and neuro-psychoanalysis: focus on brain connectivity. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:20. doi: 10.3389/fnhum.2016.00020.
2. Neznanov NG, Kotsyubinsky AP, Kotsyubinsky DA. Crisis of natural-scientific and human approaches in psychiatry. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2019;(1):8–15. doi: 10.31363/2313-7053-2019-1-8-15. Russian.
3. Polischouk Yul. Znachenie gumanitarnoj sostavlyayushchej v psixiatrii [The importance of the humanitarian component in psychiatry]. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology 2006;(2):7–9. Russian.
4. Polischouk Yul. Domination of the biological and neglect for the psychosocial direction in Russian psychiatry. *Social and Clinical Psychiatry.* 2016;26(4):71–74. Russian.
5. Savenko YuS. Introduction to psychiatry. Critical psychopathology. Moscow: Logos; 2013. 448 p. Russian.
6. Kholmogorova AB, Rychkova OV. 40 years of Bio-Psycho-Social model: what's new? *Social Psychology and Society.* 2017;8(4):8–31. doi: 10.17759/sps.2017080402. Russian.
7. Fava GA. The intellectual crisis of psychiatric research. *Psychother Psychosom.* 2006;75(4):202–208. doi: 10.1159/000092890.
8. Ghaemi SN. The rise and fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry.* 2009;195(1):3–4. doi: 10.1192/bjp.bp.109.063859.
9. Makushkin EV, Oskolkova SN, Fastovtsov GA. New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psixiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(7):107–111. doi: 10.17116/jnevro201711771107-111. Russian.
10. Makushkin EV, Oskolkova SN, Fastovtsov GA. Psychiatry of the future: multidimensionality of the problems of modern psychiatry and development of classification systems. *Zhurnal Nevrologii i Psixiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(8):118–123. doi: 10.17116/jnevro201711781118-123. Russian.
11. Mendeleevich VD. Fake-diagnoses in psychiatric classifications. *Neurology Bulletin.* 2018;L(4):15–18. doi: 10.17816/nb14127. Russian.
12. Nuller YL. Paradigm shift in psychiatry. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 1992;1:13–19. Russian.
13. Kelly MP, Heath I, Howick J, Greenhalgh T. The importance of values in evidence-based medicine. *BMC Med Ethics.* 2015;16(1):69. doi: 10.1186/s12910-015-0063-3.
14. Bauer MS. How solid is the evidence for the efficacy of mood stabilizers in bipolar disorder? *Essent Psychopharmacol.* 2005;6(6):301–318.
15. Feinstein AR. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(1):71–79. doi: 10.1016/0895-4356(94)00110-c.
16. Barnish MS, Turner S. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. *Pragmat Obs Res.* 2017;8:49–55. doi: 10.2147/POR.S137701.
17. Tonelli MR. Integrating evidence into clinical practice: an alternative to evidence-based approaches. *J Eval Clin Pract.* 2006;12(3):248–256. doi: 10.1111/j.1365-2753.2004.00551.x.
18. Webb WM. Rationalism, empiricism, and evidence-based medicine: a call for a new galenic synthesis. *Medicines (Basel).* 2018;5(2):40. doi: 10.3390/medicines5020040.
19. Möller HJ. How close is evidence to truth in evidence-based treatment of mental disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262(4):277–289. doi: 10.1007/s00406-011-0273-8.
20. So much more to know. *Science.* 2005;309(5731):78–102. doi: 10.1126/science.309.5731.78b.
21. Klyushin DA, Petunin Yul. Evidence-based medicine. Application of statistical methods. Moscow: Dialectics; 2017. 316 p. Russian.
22. Fava GA. Evidence-based medicine was bound to fail: a report to Alvan Feinstein. *J Clin Epidemiol.* 2017;84:3–7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.01.012.
23. Zobin ML, Ustinova NV. Evidence-based medicine and psychiatric practice: trial of clinical methodological audit. *Neurology Bulletin.* 2018;L(4):5–14. doi: 10.17816/nb14124. Russian.
24. Hickey DS, Hickey A, Noriega LA. The failure of evidence-based medicine? *European Journal for Person Centered Healthcare.* 2013;1(1):69–79. doi: 10.5750/ejpc.v1i1.636.
25. Gilburd OA. Evidence psychiatry: fact or fake? *Neurology Bulletin.* 2018;L(4):23–25. doi: 10.17816/nb14133. Russian.
26. McKibbin KA. Evidence-based practice. *Bull Med Libr Assoc.* 1998;86(3):396–401.
27. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, et al. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials.* 2015;16:495. doi: 10.1186/s13063-015-1023-4.

28. Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(6):908–914. doi: 10.1111/jep.12147.
 29. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the “evidence” of “evidence-based medicine”. *Am J Med*. 1997;103(6):529–535. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00244-1.
 30. Shmukler AB. Personalized approach to managing patients with schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(2):49–58. Russian.
 31. Zorin NA. “Harness not a horse in the same cart as a tender doe” (A reply to S.N. Ghaemi. The case for, and against, evidence-based psychiatry. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Apr;119(4):249–51). *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2012;(4):85–90. Russian.
 32. Shmukler AB. Dokazatel'nye issledovaniya v psikiatrii: analiz prakticheskoy znachimosti [Evidence-based research in psychiatry: analysis of practical significance]. *Zhurnal Psikiatriya i Psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2012;14(5):4–13. Russian.
 33. Gomory T. The Limits of evidence based medicine and its application to mental health evidence-based practice. (Part one). *Ethical Human Psychology and Psychiatry*. 2013;15(1):1–34. doi: 10.1891/1559-4343.15.1.18.
 34. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7400):1167–1170. doi: 10.1136/bmj.326.7400.1167.
 35. Haynes RB. What kind of evidence is it that evidence-based medicine advocates want health care providers and consumers to pay attention to? *BMC Health Serv Res*. 2002;2:3. doi: 10.1186/1472-6963-2-3.
 36. Nasrallah H. 3 types of ‘EBM’: Which do you practice? *Current Psychiatry*. 2007;6(4):15–16.
 37. Kotsyubinskii AP, Kotsyubinskii DA. “Kamo gryadeshi”, otechestvennaya psikiatriya? [“Where are you coming” (Quo vadis) domestic psychiatry?] *Nezavisimyi psikiatricheskii zhurnal*. 2022;(3):19–25. Russian.
 38. Grinkhal'kh T. *Fundamentals of evidence-based medicine*. 4th ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 336 p. Russian.
 39. Alexandrovskiy YA. Hypothetically virtual approaches to the analysis of the mechanisms of neuropsychic activity. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2019;(4–2):3–13. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-3-13. Russian.
 40. *Personalized Medicine — Traditions and Innovations* [Internet]. Moscow: Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 2012 [cited 2018 October 10] Available from: <https://vipmed.ru/sobytie/konferenciya-personificirovannaya-medicina-tradicii-i-innovacii>. Russian.
 41. Samokhvalov VP. *Psychiatry Hermeneutics*. Moscow: Publishing House “Medical Information Agency”; 2022. 416 p. Russian.
 42. Thomas P, Bracken P., Timimi S. The anomalies of evidence-based medicine in psychiatry: time to rethink the basis of mental health practice. *Mental Health Review Journal* 2012;17(3):152–162. doi: 10.1108/13619321211287265.
-