

Consortium PSYCHIATRICUM

2024 | Том 5 | Выпуск 2 | www.consortium-psy.com | ISSN 2712-7672 (Print) | ISSN 2713-2919 (Online)

Генетические ассоциации ангедонии: взаимосвязь психических и соматических расстройств

CP15494

Индекс индивидуального
бремени болезни при ремиссии
биполярного аффективного
расстройства

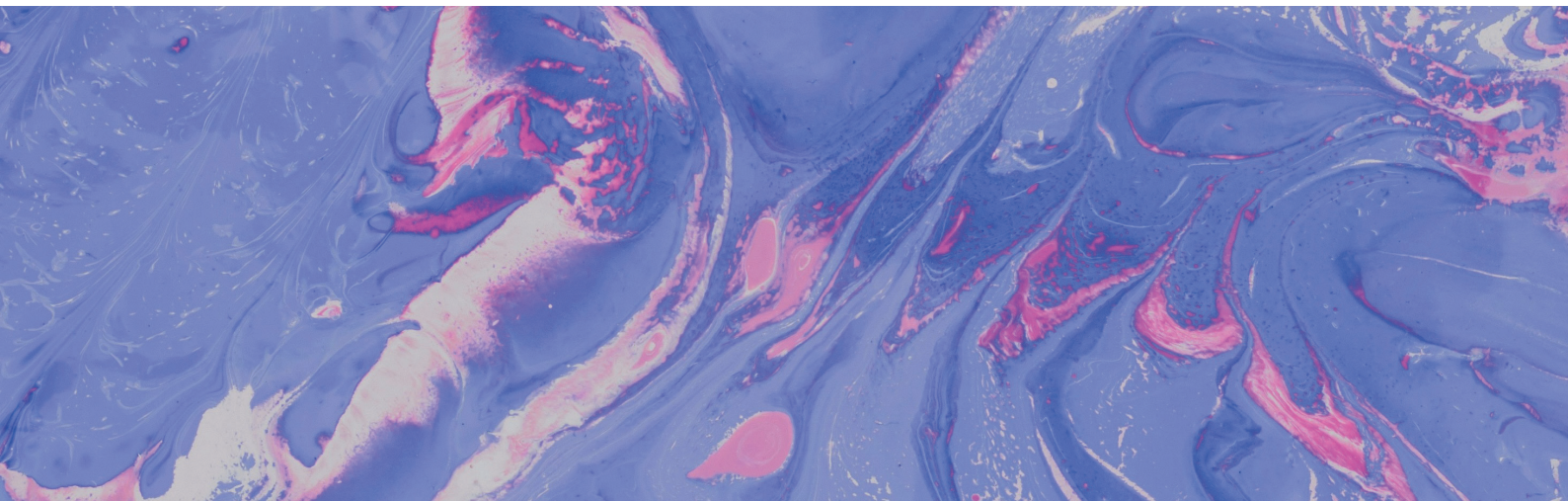
CP15471

Гематологические
коэффициенты воспаления при
психических расстройствах
в подростковом возрасте

CP15514

Использование стратегии
полногеномного поиска
ассоциаций для идентификации
генетических маркеров
суицидального поведения

CP15495



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

Scientific Editors

Aleksander B. Berdalin (Moscow, Russia)

Ruslan T. Saygitov (Moscow, Russia)

Anastasiya S. Ostrovskaya (Moscow, Russia)

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) 952-88-33 (ex. 16213)

E-mail: editor@consortium-psy.com

WEB: www.consortium-psy.com

Indexation

Scopus

PubMed

RSCI

PsycInfo

DOAJ Seal

Volume 5 Issue 2

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Frequency: 4 times a year. Signed for printing: 25.06.2024 Printing House: Mediacolor LLC, 19, Signalny proesd, Moscow, Russia, 127273

© Eco-Vector, 2024

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 Андреев (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 рецензируемый

медицинский журнал

Научные редакторы

Александр Бердалин (Москва, Россия)

Руслан Сайгитов (Москва, Россия)

Анастасия Островская (Москва, Россия)

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) 952-88-33 (доб.16213)

E-mail: editor@consortium-psy.com

Сайт: www.consortium-psy.com

Индексация

BAK

Scopus

PubMed

PsycInfo

DOAJ Seal

Том 5 Выпуск 2

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 No ФС 77-78122 от 13 марта 2020 г. Периодичность: 4 раза в год. Дата выхода в свет: 25.06.2024.

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

© Эко-Вектор, 2024

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

Генетические ассоциации ангедонии: новые аспекты взаимосвязи психических и соматических расстройств

CP15494

Евгений Касьянов, Дарья Пинахина, Александр Ракитыко, Екатерина Вергасова, Данат Ермакович, Григорий Рукавишников, Лариса Малышко, Ярослав Попов, Елена Коваленко, Анна Ильинская, Анна Ким, Николай Плотников, Николай Незнанов, Валерий Ильинский, Александр Кибитов, Галина Мазо

Индекс индивидуального бремени болезни при ремиссии биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования

CP15471

Егор Чумаков, Юлия Ашенбреннер, Антон Гвоздецкий, Олег Лиманкин, Наталия Петрова

Потенциальные нейрофизиологические маркеры посттравматического стрессового расстройства у участников боевых действий: кросс-секционное диагностическое исследование

CP15512

Клавдия Телешева, Валерия Савенкова, Ирина Морозова, Александра Очнева, Ангелина Зельцер, Денис Андреев, Александр Резник, Владимир Мухин, Георгий Мелконян, Каринэ Лыткина, Андрей Митрофанов, Анна Морозова

ОБЗОР

Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля

CP15514

Михаил Попов, Юрий Попов, Дмитрий Костерин, Ольга Лепик

Использование стратегии полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для идентификации генетических маркеров суицидального поведения: описательный обзор литературы

CP15495

Всеволод Розанов, Галина Мазо

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинические характеристики и лечение пациентов с делириозной манией: серия клинических случаев

CP15501

Радж К. Саху, Аджайвир Рана

Генетические ассоциации ангедонии: новые аспекты взаимосвязи психических и соматических расстройств

Genetic associations of anhedonia: insights into overlap of mental and somatic disorders

doi: 10.17816/CP15494

Оригинальное исследование

Evgeny Kasyanov¹, Darya Pinakhina^{1,2}, Aleksandr Rakitko^{1,3}, Ekaterina Vergasova³, Danat Yermakovich³, Grigoriy Rukavishnikov¹, Larisa Malyshko¹, Yaroslav Popov³, Elena Kovalenko³, Anna Ilinskaya⁴, Anna Kim³, Nikolay Plotnikov³, Nikolay Neznanov^{1,5}, Valeriy Ilinsky^{1,4}, Aleksandr Kibitov¹, Galina Mazo¹

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

² ITMO University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Genotek Ltd., Moscow, Russia

⁴ Eligens SIA, Riga, Latvia

⁵ Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

Евгений Касьянов¹, Дарья Пинахина^{1,2}, Александр Ракитко^{1,3}, Екатерина Вергасова³, Данат Ермакович³, Григорий Рукавишников¹, Лариса Малышко¹, Ярослав Попов³, Елена Коваленко³, Анна Ильинская⁴, Анна Ким³, Николай Плотников³, Николай Незнанов^{1,5}, Валерий Ильинский^{1,4}, Александр Кибитов¹, Галина Мазо¹

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

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Генотек», Москва, Россия

⁴ Eligens SIA, Рига, Латвия

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Anhedonia is characterized by a reduced ability to anticipate, experience, and/or learn about pleasure. This phenomenon has a transdiagnostic nature and is one of the key symptoms of mood disorders, schizophrenia, addictions, and somatic conditions.

AIM: To evaluate the genetic architecture of anhedonia and its overlap with other mental disorders and somatic conditions.

METHODS: We performed a genome-wide association study of anhedonia on a sample of 4,520 individuals from the Russian non-clinical population. Using the available summary statistics, we calculated polygenic risk scores (PRS) to investigate the genetic relationship between anhedonia and other psychiatric or somatic phenotypes.

RESULTS: No variants with a genome-wide significant association were identified. PRS for major depression, bipolar disorder, and schizophrenia were significantly associated with anhedonia. Conversely, no significant associations were found between PRS for anxiety and anhedonia, which aligns well with existing clinical evidence. None of the PRS for

somatic phenotypes attained a significance level after correction for multiple comparisons. A nominal significance for the anhedonia association was determined for omega-3 fatty acids, type 2 diabetes mellitus, and Crohn's disease.

CONCLUSION: Anhedonia has a complex polygenic architecture, and its presence in somatic diseases or normal conditions may be due to a genetic predisposition to mood disorders or schizophrenia.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Ангедония характеризуется снижением способности предвосхищать, испытывать и/или усваивать удовольствие. Этот феномен имеет трансдиагностическую природу и является одним из ключевых симптомов расстройств настроения, шизофрении, аддикций и соматических состояний.

ЦЕЛЬ: Оценить генетическую архитектуру ангедонии и её перекрытие с другими психическими расстройствами и соматическими состояниями.

МЕТОДЫ: Проведено исследование полногеномного поиска ассоциаций ангедонии на выборке из 4520 человек из российской неклинической популяции. Используя доступную сводную статистику, мы рассчитали шкалы полигенного риска (polygenic risk scores, PRS), чтобы исследовать генетическую связь между ангедонией и другими психиатрическими или соматическими фенотипами.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Не было идентифицировано ни одного варианта, достигшего полногеномного уровня значимости. PRS для депрессии, биполярного расстройства и шизофрении были значимо ассоциированы с ангедонией. И наоборот, не обнаружено значимых ассоциаций между PRS для тревожных расстройств и ангедонии, что хорошо согласуется с существующими клиническими данными. Ни один из PRS для соматических фенотипов не достиг уровня значимости после коррекции на множественные сравнения. При номинальном уровне значимости ассоциация с ангедонией выявлена для PRS ω -3 жирных кислот, сахарного диабета 2-го типа и болезни Крона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Ангедония имеет сложную полигенную архитектуру, в связи с чем её присутствие при соматических заболеваниях или нормальных состояниях может быть обусловлено генетической предрасположенностью к расстройствам настроения или шизофрении.

Keywords: *anhedonia; depression; bipolar disorder; schizophrenia; polygenic risk scores*

Ключевые слова: *ангедония; депрессия; биполярное расстройство; шизофрения; показатели полигенного риска*

ВВЕДЕНИЕ

Ангедония характеризуется снижением или полной потерей способности не только переживать положительные эмоции и интерес в ответ на стимулы (консуматорная ангедония), но и предвосхищать получение потенциального вознаграждения (антиципационная ангедония), его усваивать и оценивать [1]. Данный феномен считают симптомом регуляторных нарушений системы вознаграждения головного мозга [2]. Ангедония имеет трансдиагностическую природу и является одним из ключевых симптомов большого депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства (БАР), шизофрении

и аддиктивного поведения, оказывая влияние на эффективность терапии и клиническое течение заболевания [3, 4]. Общепризнанной является роль ангедонии в риске суицидального поведения, независимо от тяжести большого депрессивного расстройства [5].

Согласно подходу проекта по разработке критериев исследования психических расстройств Research Domain Criteria (RDoC), ангедонию можно рассматривать как осевую черту, которая может являться не только признаком психопатологии, но и характеристикой дисфункции системы вознаграждения у лиц без психических расстройств [6]. Было отмечено, здоровые родственники первой степени родства

пациентов с большим депрессивным расстройством характеризуются притупленной чувствительностью к вознаграждению [7]. На этом основании механизмы, связанные с развитием ангедонии, часто рассматривают в качестве потенциальных эндофенотипов большого депрессивного расстройства и других психических расстройств [8, 9].

В качестве центрального механизма, лежащего в основе ангедонии, были предложены дисфункция мезолимбической дофаминергической системы и ее взаимодействие с эндогенной опиоидной системой [10, 11]. Ангедония также связана с уменьшением объема и изменением функциональной активности медиальной префронтальной коры и подкорковых стриарных областей (хвостатого ядра и скорлупы) [12, 13]. Был проведен ряд исследований ангедонии у пациентов с соматическими заболеваниями, но их количество пока очень мало [14–17].

Несмотря на достижения в области биохимии и нейровизуализации, генетическая природа ангедонии остается в полной мере не выясненной. Результаты исследования с участием 759 пациентов с депрессией выявили 18 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP), связанных с ангедонией [18]. Метаанализ трех исследований с участием молодых людей из Великобритании и Швеции с общим объемом выборки 6579 человек выявил один локус, связанный с ангедонией, в исследуемой выборке, но данный результат не воспроизводился при анализе независимой репликативной подвыборки [19]. В финском исследовании генетические взаимосвязи с физической и социальной ангедонией были изучены у 3820 участников, но значимых локусов, которые достигли бы полногеномного уровня значимости, выявлено не было [20].

В крупнейшем полногеномном исследовании по поиску ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) для ангедонии в когорте UK Biobank ($n=375\ 275$) было идентифицировано 11 новых локусов, ассоциированных с ангедонией, с оценкой наследуемости на основе SNP, равной 5,6% [21]. Были обнаружены сильные положительные генетические корреляции между ангедонией и большим депрессивным расстройством, шизофренией и биполярным расстройством, но для обсессивно-компульсивного расстройства или болезни Паркинсона корреляций выявлено не было. Более того, было обнаружено, что генетический риск ангедонии ассоциирован со структурами, принимающими

участие в обработке информации, связанной с вознаграждением и удовольствием [21].

Важным ограничением исследований GWAS является использование методов фенотипирования, оценивающих ангедонию только в текущий момент, а не в течение жизни (фенотип в течение жизни) [18–21]. Этот факт увеличивает риск ложноотрицательных ответов и систематической ошибки результатов, поскольку человек с определенным генетическим риском мог испытывать ангедонию в прошлом, а не на момент включения в исследование. Однако авторы признают, что люди, склонные к ангедонии, с большей вероятностью сообщают о ее проявлениях в любой момент времени, и что у людей с более сильной генетической предрасположенностью будет наблюдаться «резидуальный» фенотип ангедонии [21].

Цель настоящего исследования заключается в том, чтобы оценить генетическую архитектуру ангедонии и ее частичное совпадение (перекрытие) с другими расстройствами.

В данной статье представлено первое GWAS фенотипа ангедонии в течение жизни в российской популяции, определенной с использованием критериев Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) для ангедонии в рамках большого депрессивного расстройства. Кроме того, авторы провели полигенную оценку риска с использованием сводных статистических данных из крупномасштабных опубликованных GWAS, чтобы изучить связь ангедонии с различными соматическими состояниями и психическими расстройствами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное поперечное (cross-sectional) исследование было проведено под эгидой Российского национального консорциума психиатрической генетики [22]. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева (протокол №7 от 22.06.2017) и комитетом по этике ООО «Генотек» (протокол №12 от 26.10.2019): все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники перед регистрацией подписали согласие на обработку персональных данных.

Условия проведения исследования

Набор участников проводился последовательно из клиентов российской частной компании ООО «Генотек», предоставляющей услуги в сфере персональной и медицинской генетики. Большинство клиентов обращаются в компанию для выяснения своего генотипа с целью уточнения этнического происхождения, рекомендаций по питанию, предрасположенности к различным талантам или заболеваниям. Все участники дали согласие на включение в исследование и предоставление своей генетической информации для его целей, а также заполнили онлайн-опросник для сбора социально-демографических и медицинских данных, размещенную на сайте ООО «Генотек»¹. Данные были собраны в течение 2019–2020 гг. Анализ данных был проведен в 2021–2022 гг.

Участники

В исследовании приняли участие респонденты в возрасте старше 18 лет, обоюбого пола, ростом от 140 до 220 см и с массой тела от 40 до 150 кг.

Лица, не соответствующие установленным возрастным критериям (до 18 лет), имеющие отклонения от нормы по росту и массе тела (свыше 140–220 см и 40–150 кг соответственно), а также лица, биологические образцы которых не соответствовали критериям контроля качества, были исключены из исследования. Из оставшихся 5795 участников только 5724 заполнили онлайн-опросник. Кроме того, все пары близких родственников (до 3-х степеней родства) были выявлены на основании генетических данных с помощью программного обеспечения PRIMUS 16 и исключены из исследования. Из оставшихся 5116 участников критериям контроля качества GWAS соответствовали данные 4520 лиц (подробную информацию см. в разделе «Генотипирование»).

Процедуры

Фенотипирование

Фенотипирование участников проводилось онлайн с использованием оригинального скринингового теста, основанного на диагностических критериях DSM-5 для депрессивных и генерализованного тревожного расстройств [23]. Фенотип ангедонии определялся у участников исследования с помощью

вопроса, основанного на критериях ангедонии DSM-5 в рамках большого депрессивного расстройства: «*Были ли у вас период (длительностью 2 недели и более), в течение которого вы отмечали, что испытываете гораздо меньше удовольствия от тех вещей и занятий, которые прежде вам его доставляли?*». По результатам ответов (да или нет) участники были стратифицированы по наличию или отсутствию фенотипа ангедонии в течение жизни соответственно.

Генотипирование

Образец ДНК был получен из слюны, и генотипирование было проведено с использованием набора биочипов для скринингового генотипирования Illumina Infinium Global Screening Array (GSA). Генетические данные подвергались качественной фильтрации. Авторы исключили образцы с несоответствием генетического и зарегистрированного пола, низкой долей определяемых целевых SNP (call rate) ($<0,98$), аномальной гетерозиготностью (>3 стандартных отклонений, на основании фильтрации вариантов с неравновесием по сцеплению [linkage disequilibrium, LD]). Для анализа сохраняли только варианты ДНК хорошего качества, определяемого с использованием фильтра равновесия Харди–Вайнберга (Hardy–Weinberg equilibrium, $pHWE >1 \times 10^{-5}$), на основании долей определяемых целевых SNP ($>0,98$) и частоты минорных аллелей (minor allele frequency, $MAF >0,01$). Вменение генотипа проводилось с использованием референтных панелей консорциума Haplotype Reference Consortium (HRC) и проекта 1000 Genomes с помощью программного пакета Beagle 5.1 [24–26]. Вмененные варианты с показателем неопределенности качества вменения Dosage R-Squared (DR^2) $>0,7$ сохраняли для последующего анализа. Таким образом, контроль качества осуществлялся по современным критериям [27].

Методология GWAS

Анализ GWAS проводился с помощью программного обеспечения PLINK 1.9 [28]. Авторы использовали модель логистической регрессии с поправкой на возраст, пол и первые десять главных компонентов (рис. S1 в Приложении). Графики «Манхэттен» и Q-Q были построены с использованием библиотеки “qqman” в пакете графической визуализации R.

¹ www.genotek.ru

Перед анализом GWAS была оценена стратификация исследуемой популяции и исключены выбросы. На первом этапе алгоритм MDS (многомерного масштабирования) был использован для российской когорты в сочетании с восточноазиатскими (EAS), африканскими (AFR), европейскими (EUR) подвыборками из данных проекта 1000 Genomes. Общие SNP использовались для обоих наборов данных после фильтрации по HWE и LD со следующими параметрами: размер окна равен 50 SNP, R^2 между SNP $<0,2$. На основании значений первого и второго главных компонент (principal component) осуществлялась кластеризация с использованием алгоритма, основанная на плотности пространственная кластеризация для приложений с шумами (Density-Based Spatial of Applications with Noise algorithm) [29]. Образцы, не попавшие в кластеры, исключались. После исключения выбросов алгоритм MDS был применен повторно (без объединения с подвыборкой из данных проекта 1000 Genomes). Первые 15 компонент позже использовались в качестве ковариат для учета стратификации популяции.

Блоки LD определялись на основе SNP с $R^2 > 0,7$ с использованием программы "LDPair Tool", NIH, США². В каждом из этих блоков был выбран один вариант с минимальным r , в результате чего было получено 5 основных не сцепленных вариантов. Варианты были аннотированы с помощью инструмента SnpEff 4.3t [29], а дополнительная информация по каждому варианту, включая расчетные частоты аллелей (estimated allele frequencies, EAF), была получена из Базы данных по однонуклеотидным полиморфизмам³ (Database for Single Nucleotide Polymorphisms, NIH, USA). Аннотацию генов проводили с использованием базы данных GeneCards⁴ (Институт науки Вейцмана, Израиль). Методы также описаны в предыдущей публикации авторов с результатами менделевского рандомизационного анализа [30].

Кроме того, авторы использовали ENSEMBL POSTGAP⁵ для аннотирования вариантов с $p < 1 \times 10^{-5}$ до ближайших генов. Чтобы найти

анатомо-терапевтическо-химические (ATC) категории, обогащенные среди генов полученного списка, авторы создали набор данных из 1716 генов-мишеней для препаратов 384 категорий ATC, присутствующих в DrugBank, и провели анализ обогащения набора генов с использованием пакета richR⁶. Пакет ABAEnrichment [31] использовался для выполнения анализа обогащения по областям головного мозга, представленным в наборе данных транскриптома головного мозга взрослого человека из базы данных Allen Brain Atlas [32]. Графическая визуализация количества значимых обогащений была выполнена с помощью пакета Coldcuts (учитывалось подмножество регионов, присутствующих в сегментации Coldcuts). Уровни экспрессии каждого из генов были получены из атласа для сравнения. Схема анализа обогащения, использованная в исследовании, представлена на рис. S2, А и В в Приложении.

Наследуемость на основе SNP

Наследуемость на основе SNP (h^2_{snp}) оценивалась как доля фенотипической дисперсии, совместно обусловленная доступными SNP в исследованиях GWAS. Регрессия LDscore (v.1.0.1) (LDSC) использовалась для оценки генетической наследуемости. Европейские показатели LD для SNP были использованы из файлов "eur_w_ld_chr/"⁷, а оценки были основаны на 1 163 161 перекрывающемся SNP. Авторы также представили данные о наследуемости SNP по шкале подверженности (liability) с популяционной распространенностью 0,3 для фенотипов, связанных с депрессией [33].

Полигенный скоринг риска

Оценка полигенного риска использовалась для анализа генетической связи между фенотипом ангедонии в течение жизни и психическими расстройствами. Авторы выбрали ряд крупномасштабных GWAS с общедоступной сводной статистикой (SS) для психиатрических и соматических фенотипов из баз данных Консорциума психиатрической

² <https://ldlink.nci.nih.gov/?tab=ldpair>

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

⁴ <https://www.genecards.org/>

⁵ <https://github.com/Ensembl/postgap>

⁶ <https://cran.r-project.org/web/packages/enrichR/index.html>

⁷ <https://data.broadinstitute.org/alkesgroup/LDSCORE>

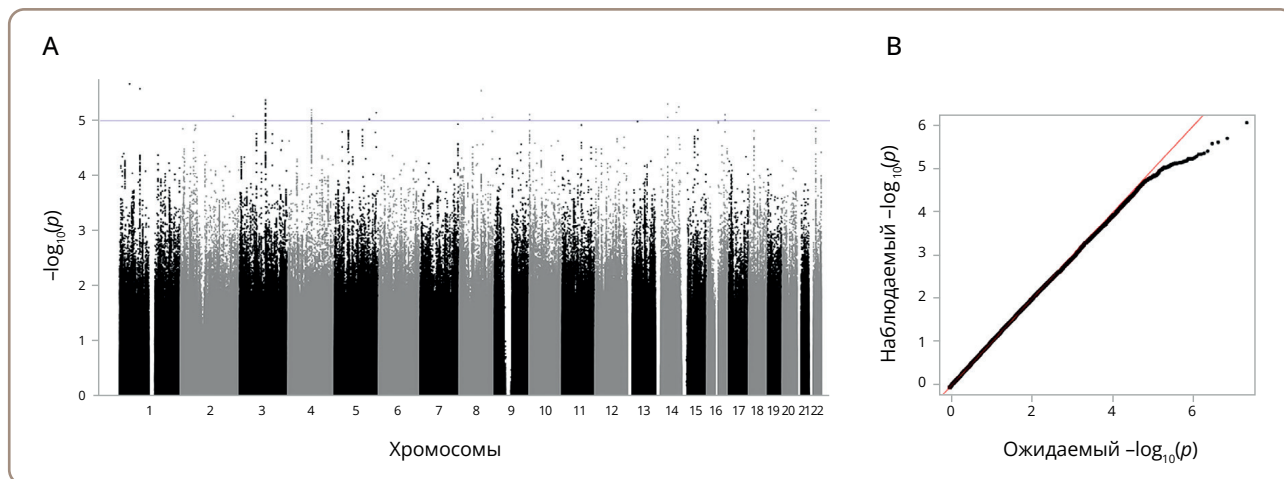


Рисунок 1. Результаты GWAS для фенотипа ангедонии в течение жизни.

Примечание: (А) Манхэттенский график фенотипа ангедонии в течение жизни. Анализ ассоциаций значения p для каждого SNP нанесены на график (в виде $-\log_{10}(p)$) в зависимости от положения на хромосоме. Синяя линия указывает уровень значимости $p < 1 \times 10^{-5}$. (В) График Q-Q для фенотипа ангедонии в течение жизни. График Q-Q демонстрирует наблюдаемое и ожидаемое значение p для каждого варианта.

геномики (Psychiatric Genomics Consortium, PGC) и Британского Биобанка (UK Biobank) (табл. S1 в Приложении). Выбор психиатрических и соматических фенотипов для анализа был основан на доступной научной литературе о связи некоторых психических расстройств и соматических состояний с депрессией в клинических исследованиях (табл. S1 в Приложении). Варианты с дублированными номерами rsID и комплементарными аллелями были удалены. Для определения полигенного сора риска (Polygenic risk score, PRS) использовалось программное обеспечение PRSice-2 [34]. PRS анализировали на предмет связи с фенотипом ангедонии в течение жизни в наборе данных с использованием модели логистической регрессии, включающей пять главных компонентов. Авторы проводили коррекцию Бонферрони полученных p -значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки

В исследовании приняли участие 4520 человек, из которых 50,4% ($n=2280$) составляли женщины. Средний возраст участников был равен 36,8 (SD=9,8). Об эпизоде ангедонии длительностью более 2 недель в течение жизни сообщили 57,6% ($n=2604$) участников, из них 53,3% ($n=1388$) составили женщины. На момент исследования 11,5% (522) участников испытывали ангедонию в течение 2 недель подряд (текущий фенотип).

Анализ GWAS

GWAS по фенотипу ангедонии в течение жизни не выявил вариантов с полногеномной значимой ассоциацией ($p < 10^{-8}$) (рис. 1). Основные 5 ассоциированных вариантов ($p < 10^{-5}$) представлены в Модуле S1 в Приложении. Наиболее значимым ($p=9,71 \times 10^{-7}$) оказался вариант rs296009 (chr5:168513184). Этот SNP находится в интроне гена *SLIT3* (щелевой направляющий лиганд 3), а аллель риска (A) определялся с частотой 0,08. Список генов, полученный после связывания вариантов, для которых p было $< 10^{-5}$, с вероятно ассоциированными генами согласно POSTGAP, включает 51 ген (модуль S1 в Приложении). Репликативный анализ не проводили, поскольку не было получено результатов с полногеномным уровнем значимости.

Анализ обогащения генами-мишенями для категорий лекарственных препаратов по АТС выявил значимое обогащение для классов B02B (витамины К и другие гемостатики) ($p_{adj}=0,048$, поправка Бенджамини-Хохберга), B02 (антигеморрагические средства) ($p_{adj}=0,048$, поправка Бенджамини-Хохберга) (рис. S2 (С) в Приложении). За это обогащение отвечал один ген — *DUSP1*.

Наследуемость на основе SNP

Наследуемость на основе SNP для фенотипа ангедонии на протяжении жизни составила $h^2_{snp}=0,174$ (SE=0,09). Авторы также представили данные о наследуемости на основе SNP в виде шкалы предрасположенности

с учетом распространенности фенотипа в популяции. Авторы использовали приближенную оценку распространенности большого депрессивного расстройства в течение жизни — 0,3 [33]. Таким образом, h^2_{snp} для ангедонии после трансформации на шкале предрасположенности составила 0,26 (SE=0,14). К этим результатам и их интерпретации следует относиться с осторожностью по причине небольшого размера выборки.

PRS анализ

Были созданы дополнительные модели с использованием только компонентов ковариат (возраст, пол, 15 MDS [многомерное шкалирование] для сравнительной оценки генетических PRS.R²) и других (Null.R²) факторов, и полные модели, учитывающие обе группы факторов (Full.R²). Порог значимости с поправкой Бонферрони для анализа PRS для психических расстройств составил 0,05/11=0,0045. Как показано в табл. S3 (в Примечании), PRS для большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства и шизофрении были статистически значимо связаны с ангедонией, указывая на то, что генетическая предрасположенность к этим расстройствам повышает риск ангедонии. В то же время PRS для невротических черт личности и тревожных расстройств не продемонстрировал значимой ассоциации с ангедонией ($p > 0,0045$). Тем не менее была отмечена номинальная значимость для невротических черт.

Наиболее значимые модели PRS в отношении прогноза ангедонии среди трех расстройств были получены с помощью метаанализа сводной статистики GWAS для депрессии на основе данных из PGC и UK Biobank (PRS.R²=0,00436498, Full.R²=0,0295311, $p=0,00011262$), для биполярного расстройства на основе данных PGC (PRS.R²=0,00329757, Full.R²=0,0284637, $p=0,000785365$) и шизофрении на основе данных PGC, исследования 2-й волны (PRS.R²=0,00276988, Full.R²=0,02793, $p=0,00208176$). Количественные характеристики наиболее значимых PRS представлены на рис. 2.

Как видно на основании данных, представленных в табл. S4 (в Приложении), ни один из показателей PRS для соматических фенотипов не достиг уровня значимости после поправки с учетом множественных сравнений ($p > 0,05/17=0,003$). Номинальная значимость связи фенотипа ангедонии в течение жизни была определена для уровня жирных кислот омега-3, сахарного диабета 2 типа, болезни Крона и ишемического инсульта.

Анализ обогащения

Анализ обогащения с помощью пакета ABAEnrichment с использованием набора из 51 гена, ассоциированного с вариантами с $p < 10^{-5}$ согласно POSTGAP, выявил наибольшее количество значимых обогащений ($n=4$) в задней орбитальной извилине (табл. S5 в Приложении). Область с наименьшей минимальной групповой вероятностью ошибки (family-wise error rate, FWER) с 3 значимыми обогащениями, была расположена в ретроспленальной части левой поясной извилины. Сравнение уровней экспрессии генов в разных областях головного мозга показано на рис. S2 в Приложении (D, E). Категорией лекарственных препаратов ATC с наиболее значимым обогащением в наборе генов являлась B02B — витамин K и другие гемостатические средства (табл. S6, рис. S2 (C) в Приложении).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование является первым российским исследованием GWAS, в котором была предпринята попытка поиска полногеномных ассоциаций для фенотипа ангедонии в течение жизни, основанного на критериях большого депрессивного расстройства DSM-5. С помощью трансдиагностического подхода RDoC авторы установили, что полигенный компонент большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства и шизофрении повышает риски проявления фенотипа ангедонии в течение жизни. В то же время авторы не обнаружили доказательств того, что PRS соматических состояний может статистически значимо предсказывать фенотип ангедонии в течение жизни.

Показатели PRS для большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства и шизофрении, за исключением невротических черт и тревожных расстройств, были статистически значимо связаны с фенотипом ангедонии в течение жизни. Подобные ассоциации были выявлены в крупнейших GWAS ангедонии на основании данных Biobank Великобритании [21]. Отсутствие генетической связи между ангедонией и тревожными расстройствами хорошо согласуется с имеющимися клиническими данными, согласно которым ангедония считается ключевым симптомом в дифференциальной диагностике большого депрессивного расстройства и тревожных расстройств [16, 35]. Однако есть доказательства того, что невротические черты могут способствовать развитию тревоги и ангедонии

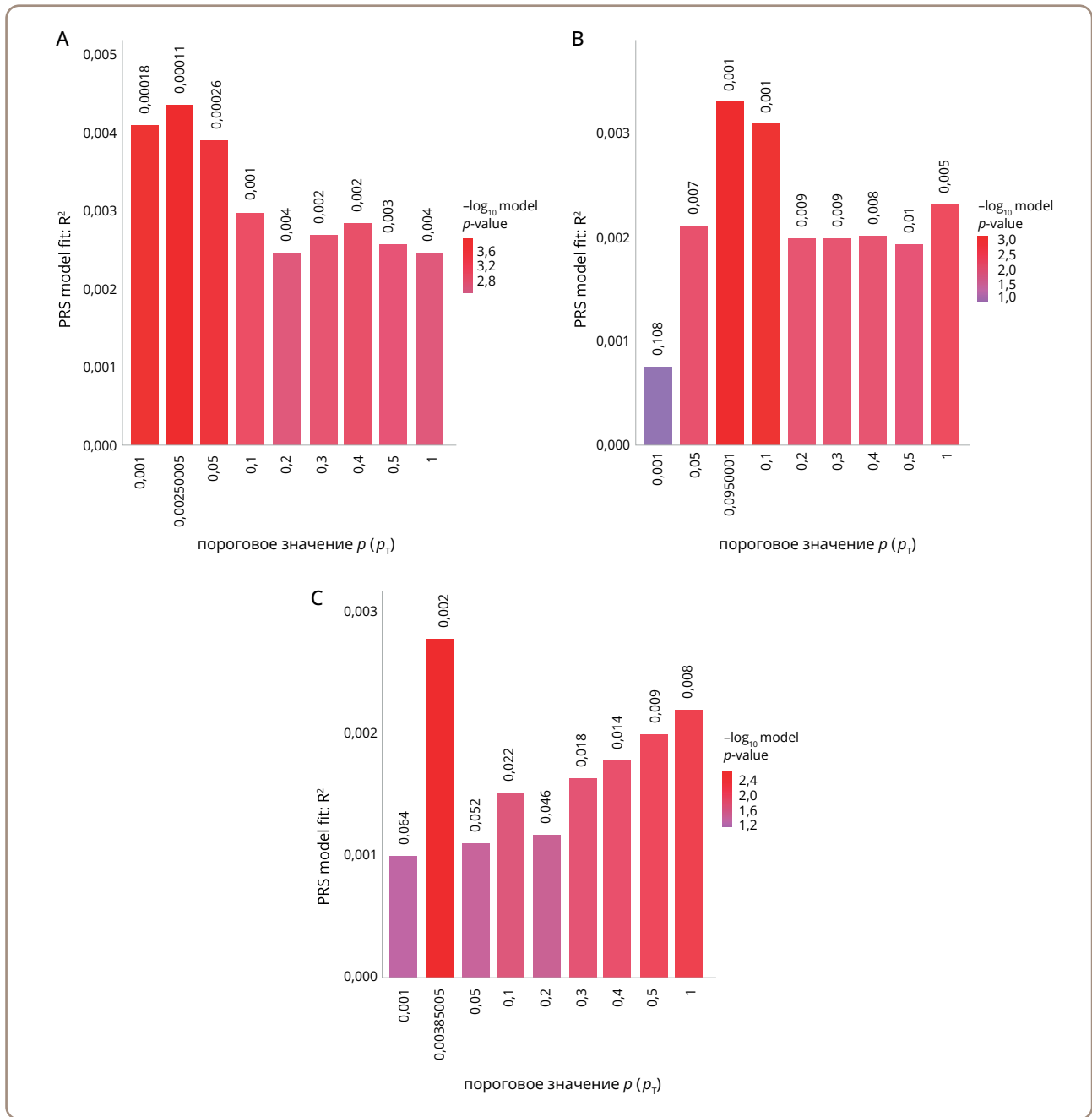


Рисунок 2. Индексы полигенного риска депрессии, биполярного аффективного расстройства и шизофрении статистически значимо связаны с фенотипом ангедонии на протяжении жизни.

Примечание: На оси X показано пороговое значение p , используемое для выбора SNP на основании данных GWAS: (A) метаанализ депрессии на основании данных PGC и UK Biobank; (B) биполярного расстройства на основании данных PGC; (C) шизофрении PGC (исследования 2-й волны). На оси Y показана процентная дисперсия по шкале предрасположенности. Значения p ассоциации между индексами полигенного риска и фенотипом ангедонии на протяжении жизни указаны над каждым столбцом.

у пациентов с большим депрессивным расстройством [36]. Номинальная значимость связи фенотипа ангедонии в течение жизни была определена для уровня жирных кислот омега-3, сахарного диабета 2 типа, болезни Крона и ишемического инсульта, что

ранее было подтверждено в систематических обзорах и метаанализе депрессии [37–40].

Несмотря на то, что в настоящем исследовании не было выявлено значимых ассоциаций полногеномных вариантов с фенотипом ангедонии в течение

жизни, некоторые из идентифицированных локусов включают гены с известными ассоциациями с расстройствами настроения и метаболическими фенотипами (табл. S2 в Приложении). О полиморфизме rs296009 гена *SLIT3*, наиболее значимом SNP в данном исследовании, в опубликованных ранее GWAS не сообщалось. Однако другие полиморфизмы этого гена были связаны с биполярным расстройством (rs7720655) [41], терапевтически резистентной депрессией (rs7735612) [42], а также с кардиометаболическими нарушениями, возникающими во время терапии антидепрессантами у пациентов шизофренией и биполярным расстройством (rs17665285) [43]; с уровнем лептина (rs11954861 и rs11954861) [44], ростом (rs2974438) и индексом массы тела (ИМТ) (rs76493495) [45, 46]. О полиморфизме rs577951495 гена *NECAB1* также ранее не сообщалось в опубликованных исследованиях GWAS. Однако другие полиморфизмы этого гена были связаны с индексом курения в течение жизни (rs2062882) [47], возрастом первого полового акта (rs3591843) [48], а также уровнем образования и болезнью Альцгеймера (rs12675931) [49].

Высокие оценки SNP-наследуемости ангедонии, аналогичные тем, которые получены в данном исследовании, наблюдались в ранее опубликованных исследованиях: 69% [18], 20% [19], 20,4–26,6% [20]. Оценки SNP-наследуемости соотносятся с данным близнецовых исследований, в которых наследуемость ангедонии составила 44% [50]. В то же время наименьшая SNP-наследуемость (5,6%) наблюдалась в исследовании UK Biobank с самым большим размером выборки [21]. Такие различия можно объяснить особенностями фенотипирования, а именно использованием в данном исследовании фенотипа ангедонии в течение всей жизни. На возникновение систематической ошибки результатов расчета наследуемости на основании SNP также мог повлиять небольшой размер выборки (<5000).

Набор из 51 варианта, ассоциированного с ангедонией с порогом предположительной связи (suggestive) ($p < 10^{-5}$) согласно POSTGAP, имел значимо повышенную представленность среди препаратов категории АТС В02В ($p_{adj}=0,048$), в которую входят витамин К и другие гемостатические средства; данное обогащение было обусловлено *DUSP1* — одним из генов, на экспрессию которых влияет витамин К⁸. Этот витамин участвует в регуляции метаболизма сфинголипидов и оказывает

защитное действие от окислительного стресса на головной мозг. Было показано, что высокое потребление витамина К с пищей значимо связано с более низким уровнем тяжести депрессивных симптомов, включая тот факт, что у лиц с наиболее высоким потреблением витамина К с пищей шансы развития симптомов депрессии были ниже (OR=0,58; 95% ДИ: 0,43–0,80) [51]. В свою очередь, для мышей с делецией *DUSP1*, была выявлена устойчивость к стресс-индуцированной депрессии [52]. Витамин К3 снижает экспрессию *DUSP1*, а сверхэкспрессия этого гена значимо повышает восприимчивость клеток к окислительному повреждению [53]. Таким образом, антидепрессивное и антиоксидантное действие витамина К может быть частично связано с взаимодействием этих генов.

Анализ обогащения в данном исследовании продемонстрировал наибольшее количество значимых обогащений в области задней орбитальной извилины. Задняя орбитальная извилина получает сигналы от лимбических областей (т.е. миндалевидного тела, гиппокампа, обонятельной коры и островка) и играет важную роль в обработке обонятельной информации, а также интеграции эмоций и воспоминаний, связанных с сенсорным опытом [54]. По данным нейровизуализационных исследований, участки орбитальной извилины были связаны с различными проявлениями ангедонии и большого депрессивного расстройства [21, 55–57].

Таким образом, представленные в данной статье и другие результаты показывают, что ангедония является широко распространенным в популяции феноменом со сложной полигенной архитектурой, которая перекрывается с рядом фенотипически сходных психических расстройств и соматических состояний. Более того, результаты настоящего исследования GWAS ангедонии существенно обогатили понимание ее биологических механизмов, которые долгое время связывали только с дофаминергической системой вознаграждения. Тем не менее, несмотря на воспроизводимые результаты, касающиеся генетической связи ангедонии с расстройствами настроения и шизофренией, говорить о том, что механизмы, запускающие ангедонию, являются общими с указанными расстройствами, преждевременно. Для демонстрации закономерностей необходимы исследования GWAS с использованием глубокого

⁸ <http://ctdbase.org/>

фенотипирования ангедонии с учетом ее клинических характеристик, а также последующий анализ обогащения путей биологического риска. Изучение генетического взаимного перекрытия ангедонии и соматических заболеваний может помочь пониманию связи этих заболеваний с психическими расстройствами.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Основным ограничением является небольшой размер выборки, что имеет решающее значение для получения вариантов с полногеномной значимостью. Это также может быть причиной отсутствия воспроизведения полученных результатов GWAS на независимой репликативной выборке. Вторым ограничением является гетерогенность рассматриваемого в настоящем исследовании фенотипа ангедонии: подтипы ангедонии в зависимости от ее происхождения (физическая/социальная, консуматорная/антиципационная) не учитывались. Выборка исследования была собрана на основании клиентов частной компании, оказывающей услуги по генетическому анализу, что могло повлиять на социально-демографические характеристики участников по сравнению с общей популяцией. Тем не менее авторы убеждены, что полученные ими результаты актуальны для многих будущих исследований, включая репликативный анализ GWAS, по изучению широкого спектра психических состояний, связанных с ангедонией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ангедония — это феномен со сложной полигенной архитектурой, которая перекрывается с рядом других фенотипически сходных психических расстройств и соматических состояний. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что генетическая предрасположенность к большому депрессивному расстройству, биполярному расстройству и шизофрении повышает риск проявления фенотипа ангедонии на протяжении всей жизни. В то же время общих генетических факторов между тревогой и ангедонией выявлено не было, что хорошо согласуется с доступными клиническими данными. Кроме того, ни один из показателей PRS для соматических фенотипов не достиг уровня значимости после поправки с учетом множественных сравнений. Таким образом, наилучшие прогностические модели основывались на сводной статистике психических расстройств. Этот факт может

свидетельствовать о том, что появление ангедонии при соматических расстройствах или у здоровых лиц может быть обусловлено генетической предрасположенностью к расстройствам настроения или шизофрении. Дальнейшие совместные усилия по изучению трансдиагностической природы ангедонии позволят выявить значимые генетические ассоциации и улучшить понимание этиологии ангедонии.

История публикации

Рукопись поступила: 10.01.2024

Рукопись принята: 08.05.2024

Опубликована онлайн: 20.06.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-15-00132-П.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Приложения к данной статье доступны по doi:

Рисунок S1: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145181>

Рисунок S2: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145273>

Модуль S1: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145276>

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145274>

Таблица S2: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145275>

Таблица S3: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145277>

Таблица S4: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145278>

Таблица S5: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145279>

Таблица S6: <https://doi.org/10.17816/CP15494-145291>

Цитировать:

Касьянов Е.Д., Пинахина Д.В., Ракитько А.С., Вергасова Е.О., Ермакович Д.П., Рукавишников Г.В., Малышко Л.В., Попов Я.В., Коваленко Е.В., Ильинская А.Ю., Ким А.А., Плотников Н.А., Незнанов Н.Г., Ильинский В.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетические ассоциации ангедонии: новые аспекты взаимосвязи психических и соматических расстройств // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №2. CP15494. doi: 10.17816/CP15494

Сведения об авторах

***Евгений Дмитриевич Касьянов**, к.м.н., с.н.с. отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>
E-mail: i@kasyan.ru

Дарья Владимировна Пинахина, н.с. отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; н.с. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-6556>

Александр Сергеевич Ракитько, к.ф.-м.н., директор по науке ООО «Генотек»; н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0567-7734>

Екатерина Олеговна Вергасова, биоинформатик, ООО «Генотек»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-0540>

Данат Павлович Ермаков, н.с. ООО «Генотек»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0712-6939>

Григорий Викторович Рукавишников, к.м.н., вед.н.с., руководитель отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Лариса Владимировна Малышко, м.н.с. научно организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-4359>, РИНЦ: 5156-9223, Scopus: 57250155600

Ярослав Вячеславович Попов, н.с. ООО «Генотек»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7538-123X>

Елена Владимировна Коваленко, н.с. ООО «Генотек»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5678-6557>

Анна Юрьевна Ильинская, руководитель лаборатории Eligens SIA; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7524-5617>

Анна Александровна Ким, н.с. ООО «Генотек»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4077-4740>

Николай Анатольевич Плотников, с.н.с. ООО «Генотек»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5585-0035>

Николай Григорьевич Незнанов, д.м.н., проф., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; зав. каф. психиатрии и наркологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>, РИНЦ: 108604

Валерий Владимирович Ильинский, генеральный директор Eligens SIA; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4377-2759>

Александр Олегович Кибитов, д.м.н., гл.н.с., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>, РИНЦ: 341470

Галина Элевна Мазо, д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель Института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

*автор, ответственный за переписку

⁹ Доступно по ссылке <https://www.genotek.ru>

Заявление о доступности данных

В пользовательском соглашении⁹ указано, что раскрытие генетической информации индивидуального уровня и/или информации, предоставленной самостоятельно, третьим лицам в исследовательских целях не допускается при отсутствии однозначно выраженного согласия. В соответствии с пользовательским соглашением, данные индивидуального уровня не могут быть напрямую доступны научному сообществу; доступ к ним должен осуществляться через ООО Генотек.

Список литературы

1. Craske MG, Meuret AE, Ritz T, et al. Treatment for Anhedonia: A neuroscience driven approach. *Depress Anxiety*. 2016;33(10):927–38. doi: 10.1002/da.22490
2. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of Anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):68–77. doi: 10.1016/j.tins.2011.11.005
3. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and Anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(8):470–84. doi: 10.1038/s41583-018-0029-9
4. Kibitov AO, Mazo GE. [Anhedonia in depression: neurobiological and genetic aspects]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2021;121(3):146–54. doi: 10.17116/jnevro2021121031146. Russian.
5. Ducasse D, Loas G, Dassa D, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(5):382–92. doi: 10.1002/da.22709
6. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013;11:126. doi: 10.1186/1741-7015-11-126
7. Liu WH, Roiser JP, Wang LZ, et al. Anhedonia is associated with blunted reward sensitivity in first-degree relatives of patients with major depression. *J Affect Disord*. 2016;190:640–8. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.050
8. Guffanti G, Kumar P, Admon R, et al. Depression genetic risk score is associated with Anhedonia-related markers across units of analysis. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):236. doi: 10.1038/s41398-019-0566-7
9. Xu C, Chen J, Cui Z, et al. Abnormal Anhedonia as a potential endophenotype in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:3001–10. doi: 10.2147/NDT.S268148
10. Hatzigiakoumis DS, Martinotti G, Giannantonio MD, Janiri L. Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options. *Front Psychiatry*. 2011;2:10. doi: 10.3389/fpsy.2011.00010
11. Gorwood P. Neurobiological mechanisms of Anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):291–9. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.3/pgorwood
12. Zhang B, Lin P, Shi H, et al. Mapping Anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(3):920–39. doi: 10.1007/s11682-015-9457-6

13. Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(6):702–10. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08081201
14. Carter J, Swardfager W. Mood and metabolism: Anhedonia as a clinical target in Type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;69:123–32. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.002
15. Hamer JA, Testani D, Mansur RB, et al. Brain insulin resistance: A treatment target for cognitive impairment and Anhedonia in depression. *Exp Neurol*. 2019;315:1–8. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.01.016
16. Trøstheim M, Eikemo M, Meir R, et al. Assessment of Anhedonia in adults with and without mental illness: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2013233. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13233
17. Pelle AJ, Pedersen SS, Erdman RAM, et al. Anhedonia is associated with poor health status and more somatic and cognitive symptoms in patients with coronary artery disease. *Qual Life Res*. 2011;20(5):643–51. doi: 10.1007/s11136-010-9792-4
18. Ren H, Fabbri C, Uher R, et al. Genes associated with Anhedonia: a new analysis in a large clinical trial (GENDEP). *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):150. doi: 10.1038/s41398-018-0198-3
19. Pain O, Dudbridge F, Cardno AG, et al. Genome-wide analysis of adolescent psychotic-like experiences shows genetic overlap with psychiatric disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(4):416–25. doi: 10.1002/ajmg.b.32630
20. Ortega-Alonso A, Ekelund J, Sarin AP, et al. Genome-wide association study of psychosis proneness in the Finnish population. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1304–14. doi: 10.1093/schbul/sbx006
21. Ward J, Lyall LM, Bethlehem RAI, et al. Novel genome-wide associations for Anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):327. doi: 10.1038/s41398-019-0635-y
22. Kibitov AO, Mazo GE, Rakitko AS, et al. [GWAS-based polygenic risk scores for depression with clinical validation: methods and study design in the Russian population]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2020;120(11):131–40. doi: 10.17116/jnevro202012011131. Russian.
23. Kasyanov ED, Verbitskaya EV, Rakitko AS, et al. [Validation of a DSM-5-based screening test using digital phenotyping in the Russian population]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2022; 122(6. Vyp. 2):64–70. doi: 10.17116/jnevro202212206264. Russian.
24. Browning SR, Browning BL. Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering. *Am J Hum Genet*. 2007;81(5):1084–97. doi: 10.1086/521987
25. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74. doi: 10.1038/nature15393
26. McCarthy S, Das S, Kretzschmar W, et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet*. 2016;48(10):1279–83. doi: 10.1038/ng.3643
27. Marees AT, de Kluiver H, Stringer S, et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018;27(2):e1608. doi: 10.1002/mpr.1608
28. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*. 2015;4:7. doi: 10.1186/s13742-015-0047-8
29. Cingolani P, Platts A, Wang le L, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)*. 2012;6(2):80–92. doi: 10.4161/fly.19695
30. Kasyanov ED, Pinakhina DV, Rakitko AS, et al. [Anhedonia in mood disorders and somatic diseases: results of exploratory Mendelian randomization analysis]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2023;123(4. Vyp. 2):65–73. doi: 10.17116/jnevro202312304265. Russian.
31. Grote S, Prüfer K, Kelso J, Dannemann M. ABAEnrichment: an R package to test for gene set expression enrichment in the adult and developing human brain. *Bioinformatics*. 2016;32(20):3201–3. doi: 10.1093/bioinformatics/btw392
32. Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*. 2012;489(7416):391–9. doi: 10.1038/nature11405
33. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012;21(3):169–84. doi: 10.1002/mpr.1359
34. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15(9):2759–72. doi: 10.1038/s41596-020-0353-1
35. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*. 1991;100(3):316–36. doi: 10.1037//0021-843x.100.3.316
36. Liao A, Walker R, Carmody TJ, et al. Anxiety and Anhedonia in depression: Associations with neuroticism and cognitive control. *J Affect Disord*. 2019;245:1070–8. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.072
37. Appleton KM, Voyias PD, Sallis HM, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD004692. doi: 10.1002/14651858.CD004692.pub4
38. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142 Suppl:S8–21. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6
39. Barberio B, Zamani M, Black CJ, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):359–70. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5
40. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306(11):1241–9. doi: 10.1001/jama.2011.1282. Erratum in: *JAMA*. 2011;306(23):2565.
41. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet*. 2021;53(6):817–29. doi: 10.1038/s41588-021-00857-4
42. Fabbri C, Kasper S, Kautzky A, et al. Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):36–41. doi: 10.1192/bjp.2018.256
43. Fjukstad KK, Athanasiu L, Bahrami S, et al. Genetic variants associated with cardiometabolic abnormalities during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(5):574–85. doi: 10.1038/s41397-021-00234-8
44. Ortega-Azorín C, Coltell O, Asensio EM, et al. Candidate Gene and genome-wide association studies for circulating

- leptin levels reveal population and sex-specific associations in high cardiovascular risk Mediterranean subjects. *Nutrients*. 2019;11(11):2751. doi: 10.3390/nu11112751
45. Wood AR, Esko T, Yang J, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet*. 2014;46(11):1173–86. doi: 10.1038/ng.3097
46. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature*. 2019;570:514–8. doi: 10.1038/s41586-019-1310-4
47. Wootton RE, Richmond RC, Stuijzand BG, et al. Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study. *Psychol Med*. 2020;50(14):2435–43. doi: 10.1017/S0033291719002678
48. Mills MC, Tropf FC, Brazel DM, et al. Identification of 371 genetic variants for age at first sex and birth linked to externalising behaviour. *Nat Hum Behav*. 2021;5(12):1717–30. doi: 10.1038/s41562-021-01135-3
49. Kulminski AM, Loiko E, Loika Y, Culminskaya I. Pleiotropic predisposition to Alzheimer's disease and educational attainment: insights from the summary statistics analysis. *Geroscience*. 2022;44(1):265–80. doi: 10.1007/s11357-021-00484-1
50. Bogdan R, Pizzagalli DA. The heritability of hedonic capacity and perceived stress: a twin study evaluation of candidate depressive phenotypes. *Psychol Med*. 2009;39(2):211–8. doi: 10.1017/S0033291708003619
51. Bolzetta F, Veronese N, Stubbs B, et al. The relationship between dietary vitamin K and depressive symptoms in late adulthood: A cross-sectional analysis from a large cohort study. *Nutrients*. 2019;11(4):787. doi: 10.3390/nu11040787
52. Duric V, Banasr M, Licznarski P, et al. A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. *Nat Med*. 2010;16(11):1328–32. doi: 10.1038/nm.2219
53. Liu YX, Wang J, Guo J, et al. DUSP1 is controlled by p53 during the cellular response to oxidative stress. *Mol Cancer Res*. 2008;6(4):624–33. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2019
54. Catani M. The anatomy of the human frontal lobe. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:95–122. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00006-9
55. Luby JL, Agrawal A, Belden A, et al. Developmental trajectories of the orbitofrontal cortex and Anhedonia in middle childhood and risk for substance use in adolescence in a longitudinal sample of depressed and healthy preschoolers. *Am J Psychiatry*. 2018;175(10):1010–21. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17070777
56. Samara Z, Evers EAT, Peeters F, et al. Orbital and medial prefrontal cortex functional connectivity of major depression vulnerability and disease. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(4):348–357. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.01.004
57. Zhang Y-J, Cai X-L, Hu H-X, et al. Social brain network predicts real-world social network in individuals with social Anhedonia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2021;317:111390. doi: 10.1016/j.pscychresns.2021.111390
-

Индекс индивидуального бремени болезни при ремиссии биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования

Individual burden of illness index in bipolar disorder remission: a cross-sectional study

doi: 10.17816/CP15471

Оригинальное исследование

Egor Chumakov^{1,2}, Yulia Ashenbrenner^{1,2},
Anton Gvozdetskiy³, Oleg Limankin^{2,3,4},
Nataliia Petrova¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kaschenko,
Saint Petersburg, Russia

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

⁴ Albrecht Federal Scientific and Educational Centre
of Medical and Social Expertise and Rehabilitation,
Saint Petersburg, Russia

Егор Чумаков^{1,2}, Юлия Ашенбреннер^{1,2},
Антон Гвоздецкий³, Олег Лиманкин^{2,3,4},
Наталья Петрова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное
учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница
№1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург,
Россия

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

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр
медико-социальной экспертизы и реабилитации
им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург,
Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: A population-based method for estimating disease burden is commonly used. Nevertheless, these measurements do not entirely capture the comprehensive burden of illness on an individual patient. To address the problem, the Individual Burden of Illness Index (IBI index) Index was created and validated, specifically for major depressive disorder. The IBI represents the overall influence of the condition, encompassing distress from symptom intensity, functional impairment, and the patient's quality of life.

AIM: The aim of the study was to approve and validate the IBI index for the integral assessment of disease burden in patients with bipolar disorder (BD) in remission.

METHODS: The cross-sectional study was conducted in the outpatient psychiatric services in Saint Petersburg, Russia, from April through October 2020. Eighty-five patients aged 18 to 45 (mean age 36.6±5.7 years) with BD (type I — 75%, n=64; type II — 25%, n=21) in remission were examined. The study procedure included a structured clinical interview and the use of clinical scales: the World Health Organization's Quality of Life Questionnaire, Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS), Young Mania Rating Scale (YMRS), and Personal and the Social Performance Scale.

RESULTS: The principal component analysis in accordance with the adjusted one showed that the burden of illness in patients with BD in remission is directly related to the severity of residual depressive symptoms, reflected in the HDRS score: as the HDRS score increases (0.27, $p < 0.001$), residual mania (-0.14 , $p < 0.001$), social functioning (-0.06 , $p < 0.001$), and quality of life (-0.04 , $p < 0.001$) decrease. In contrast, when there are remaining residual mania symptoms, as indicated by the YMRS score, the result tends to be a lower burden, better social functioning, and enhanced quality of life.

CONCLUSION: The study has demonstrated through statistical means a successful adaptation and validation of the previously calculated IBI index for patients with BD in remission. Residual affective symptoms were shown to have different impacts on the social functioning of patients with BD in remission, indicating the need for a timely assessment and targeted therapy of these symptoms in such patients.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: С целью оценки бремени болезни обычно используют популяционный метод, однако такой подход не может в полной мере отразить индивидуальное бремя болезни (ИББ) для конкретного пациента. Для решения этой проблемы у пациентов с большим депрессивным расстройством был создан и валидирован индекс ИББ. Индекс ИББ отражает общее влияние заболевания, охватывая дистресс от интенсивности симптомов, функциональные нарушения и качество жизни пациента.

ЦЕЛЬ: Целью исследования было апробировать и валидировать индекс ИББ для интегральной оценки бремени болезни у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) в ремиссии.

МЕТОДЫ: Одномоментное исследование проводили на базе амбулаторной психиатрической службы г. Санкт-Петербурга в период с апреля по октябрь 2020 года. Обследовано 85 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $36,6 \pm 5,7$ года) с БАР (I тип — 75%, $n=64$; II тип — 25%, $n=21$) в ремиссии. Процедура исследования включала структурированное клиническое интервью и использование таких клинических шкал, как Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения, Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), Шкала мании Янга (Young Mania Rating Scale, YMRS), Шкала личностного и социального функционирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Анализ главных компонент в соответствии с корректировкой показал, что бремя болезни у пациентов с БАР в ремиссии напрямую связано с выраженностью резидуальных депрессивных симптомов, отражённых в баллах HDRS: при увеличении балла HDRS (0,27, $p < 0,001$) снижаются остаточные проявления мании ($-0,14$, $p < 0,001$), снижаются показатели социального функционирования ($-0,06$, $p < 0,001$) и качества жизни ($-0,04$, $p < 0,001$). Напротив, при наличии резидуальных симптомов мании по шкале YMRS, как правило, снижается индивидуальное бремя болезни, улучшается социальное функционирование и повышается качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В ходе исследования при помощи статистических методов была продемонстрирована успешная адаптация и валидация ранее рассчитанного индекса ИББ для пациентов с БАР в ремиссии. Резидуальные аффективные симптомы оказывают различное влияние на функционирование пациентов с БАР в ремиссии, что свидетельствует о необходимости своевременной оценки и целенаправленной терапии этих симптомов у таких пациентов.

Keywords: *residual symptoms; quality of life; burden of disease; bipolar disorder*

Ключевые слова: *резидуальные симптомы; качество жизни; бремя болезни; биполярное аффективное расстройство*

ВВЕДЕНИЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — это психическое расстройство, нарушающее функционирование в повседневной жизни, что сопровождается существенным бременем для пациентов, лиц, осуществляющих уход за ними, и общества в целом [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении БАР, данное заболевание по-прежнему характеризуется существенным глобальным бременем среди психических расстройств [3]. У лиц с БАР часто затруднено психосоциальное и профессиональное функционирование, имеются когнитивные нарушения, снижается качество жизни [4, 5]. Нарушения психосоциального функционирования выявлены у 30–60% взрослых с БАР [6] и у 10–15% пациентов с БАР в ремиссии [7]. Функциональные нарушения затрагивают различные сферы жизни пациентов с БАР, такие как работа, общение, семейные отношения, отдых, любая социальная активность [8, 9]. По некоторым данным, даже при достижении полной клинической ремиссии у 30–50% пациентов с БАР преморбидный уровень психосоциального функционирования не восстанавливается, что приводит к снижению способности выполнять обычные рабочие функции [10]. По данным MacQueen и соавт., проблемы в социальной и профессиональной сферах жизни присутствуют у 30–60% пациентов с БАР [11]. Есть указания на то, что социальная адаптация лучше протекает у пациентов с более высоким уровнем образования, меньшей длительностью заболевания, а также у пациентов, имеющих семью или состоящих в браке [12]. У пациентов с БАР в ремиссии наблюдаются колебания настроения и нестабильность самооценки [13]. Резидуальные симптомы и когнитивные нарушения негативно влияют на психосоциальное функционирование пациентов с БАР [5]. У пациентов с БАР и клинической эутимией сохранялось ухудшение качества жизни [14], что связано с резидуальными депрессивными и когнитивными симптомами [15].

Для описания воздействия проблем, связанных со здоровьем, на индивидуальном и социальном уровнях используется концепция бремени болезни (ББ) [16]. Исследователи выделяют следующие домены ББ: эпидемиологический (охватывает как годы жизни, потерянные вследствие заболевания, так и заболеваемость) и экономический (прямые и косвенные затраты, а также использование ресурсов

системы здравоохранения) [17]. Широко используется популяционный подход к оценке бремени болезней с рассмотрением таких показателей, как годы жизни с поправкой на качество (Quality Adjusted Life Years, QALY) [18] и годы жизни с поправкой на инвалидность (Disability Adjusted Life Years, DALY) [19], однако эти показатели не в полной мере применимы к восприятию полного бремени болезни конкретным пациентом [20]. В связи с этим актуальна разработка индивидуализированной оценки бремени болезни.

Концепция индекса индивидуального бремени болезни (индекса IBI) впервые предложена Ishak и соавт. [20]. Индекс IBI специально разработан и валидирован для большого депрессивного расстройства [20], а его компоненты прошли начальную проверку валидности и рекомендованы для оценки статуса функциональной ремиссии пациентов с рекуррентной депрессией в России [21]. Использование данного индекса у пациентов с БАР позволило бы объективно охарактеризовать их функциональное состояние на основе интегральной оценки.

Цель настоящего исследования — утвердить и валидировать индекс IBI для интегральной оценки бремени болезни у пациентов с БАР в ремиссии (индекс IBI-BD).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование.

Исследовательские центры

Исследование проводилось на базе амбулаторного отделения для психиатрического приема Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко» (Санкт-Петербург, Россия). Для участия в исследовании пациентов набирали с апреля по октябрь 2020 года. Пациенты проходили обследование во время амбулаторного наблюдения с целью предотвращения рецидива заболевания.

Участники

Общие сведения

В оригинальном исследовании Ishak и соавт. [20] лишь небольшое количество (5%) пациентов находились в ремиссии, однако других исследований по валидации индекса IBI у пациентов с БАР нет, поэтому в настоящем исследовании авторы решили

сконцентрироваться на пациентах с БАП в ремиссии. На это решение повлиял широкий интерес к оценке функционирования лиц с БАП в ремиссии, а также влияния затяжных резидуальных аффективных симптомов на их функционирование в целом [22].

Критерии отбора

Критерии включения:

- соответствие психического состояния пациента БАП в ремиссии согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10);
- выраженность симптомов менее 7 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [23];
- выраженность симптомов менее 12 баллов по шкале Янга для оценки маний (YMRS) [24].

Критерии невключения:

- наличие сопутствующего психического расстройства;
- наличие активного соматического заболевания или обострение хронического заболевания.

Критерии исключения:

- отказ пациентов от участия в исследовании на любом этапе;
- выявление признаков коморбидного психического расстройства и/или расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, во время клинического интервью.

Критерии оценки ремиссии основаны на утвержденных в России клинических рекомендациях по лечению БАП [25].

Отбор участников в группы

Обследованы прошли 85 пациентов с БАП I типа (75%; $n=64$) и БАП II типа (25%; $n=21$) в ремиссии.

Переменные

Результатом исследования является расчет индекса IBI-BD, который может принимать любое положительное или отрицательное значение (подробнее см. табл. S1 в Приложении).

Источники/количественная оценка данных

Общие сведения

Пациентов с установленным диагнозом БАП приглашали к участию в исследовании психиатры,

проводившие поддерживающее лечение по месту жительства. После получения согласия на участие в исследовании в центре амбулаторной психиатрической помощи была организована очная встреча пациента с врачом-психиатром-исследователем (не принимавшим участие в лечении пациента). Участие в исследовании предполагало однократное структурированное клиническое интервью с врачом-психиатром-исследователем с использованием клинических шкал. Структурированное интервью включало сбор информации о социально-демографических характеристиках (пол, возраст), а также о возрасте начала и продолжительности заболевания. В ходе клинического интервью врач-психиатр-исследователь должен был подтвердить, что пациент соответствует критериям диагноза БАП. В МКБ-10 не проводится различие между БАП I и II типов, однако согласно российским клиническим рекомендациям¹ определение типа заболевания является важным этапом планирования лечения, поэтому для подтверждения типа БАП использовали критерии, изложенные в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5). Исследование проводилось на русском языке.

Адаптация индивидуального индекса бремени болезни

Процесс адаптации индекса IBI-BD предшествовал этапу набора пациентов в исследование и валидации индекса. Несмотря на то что в оригинальном исследовании Ishak и соавт. [20] использовались другие диагностические инструменты [быстрый опросник симптомов депрессии по оценке пациента (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report, QIDS-SR) для оценки тяжести симптомов депрессии, шкала трудовой и социальной адаптации (Work and Social Adjustment Scale, WSAS) для оценки функционирования, а также краткая форма опросника качества жизни и удовлетворенности (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire — Short Form, Q-LES-Q) для оценки качества жизни], авторы настоящего исследования решили заменить их, потому что, насколько известно авторам, диагностические инструменты, использованные в оригинальном исследовании,

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Биполярное аффективное расстройство; 2021. Доступно на сайте: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1

не переведены на русский язык и не валидированы в русскоязычной популяции. Выбранные авторами данного исследования инструменты, напротив, широко используются в психиатрической практике в России [25–29], в том числе потому, что они включены в клинические рекомендации¹, следовательно, их использование в клинической практике не потребует дополнительных временных затрат.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни — это восприятие индивидуумом своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он существует, в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума². Это понятие охватывает различные аспекты, такие как физическое благополучие, эмоциональное состояние, индивидуальные убеждения, личная автономия, социальные связи и условия жизни [30]. Для оценки качества жизни в ходе исследования использовали опросник ВОЗ по качеству жизни (WHOQOL)². WHOQOL-100 — это расширенная версия инструмента оценки WHOQOL, предназначенная для обеспечения детального и всестороннего понимания качества жизни человека с учетом культурных, социальных и личных особенностей. Опросник WHOQOL-100 состоит из 100 вопросов. В частности, с использованием данного инструмента можно получить оценки в шести сферах качества жизни, 24 оценки по отдельным субсферам и одну суммарную оценку общего состояния здоровья и качества жизни. Оценки по сферам отражают самооценку качества жизни человека по шести ключевым областям: физическая сфера, психологическая сфера, уровень независимости, социальные отношения, окружающая среда и духовная сфера. Оценки по каждой сфере и субсфере масштабируются в положительном направлении, при этом более высокие баллы указывают на более высокое качество жизни.

Тяжесть аффективных симптомов оценивали с помощью шкал HDRS и YMRS, которые отражены в клинических рекомендациях по диагностике и лечению БАП¹. Шкала HDRS — это широко используемая шкала, заполняемая врачом, для оценки тяжести симптомов депрессии у людей с большим депрессивным расстройством или другими расстройствами настроения.

Шкала HDRS состоит из 21 пункта, которые оценивают различные аспекты депрессии, такие как настроение, когнитивные симптомы, соматические симптомы и суицидальные мысли. Оценка по шкале варьируется от 0 до 53, причем более высокие баллы указывают на более тяжелые симптомы депрессии. Шкала YMRS специально разработана для оценки тяжести симптомов мании и гипомании у людей с БАП или другими расстройствами настроения; она состоит из 11 пунктов и заполняется врачом. Шкала YMRS позволяет оценить различные аспекты мании, такие как повышение настроения, раздражительность и поведенческие нарушения. Оценка по шкале варьируется от 0 до 60, причем более высокие баллы указывают на более тяжелые симптомы мании. Шкалы HDRS и YMRS являются полезными инструментами для мониторинга прогресса лечения пациентов и оценки эффективности вмешательств.

Для оценки социального функционирования использовали шкалу личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale, PSP) [31]. Шкала PSP — инструмент, предназначенный для оценки показателей функционирования и социальной адаптации лиц с тяжелыми психическими расстройствами, которые оцениваются за последние 7 дней по 4 основным областям социального функционирования: социально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание и беспокоящее и агрессивное поведение. Баллы выставляются по шкале от 1 до 100, разделенной на 10 равных интервалов, где каждый интервал соответствует определенной степени затруднений в социальном функционировании. Более высокие баллы указывают на более высокий уровень функционирования.

Систематическая ошибка

Для стратификации выборки никакие факторы не использовали. Границы ремиссии выбирали в соответствии с рекомендованными пороговыми значениями¹. Предполагалось, что в состоянии ремиссии могут находиться пациенты с любым уровнем качества жизни и социального функционирования, поэтому для указанных характеристик пороговые значения или распределение по группам не использовали.

² Всемирная организация здравоохранения. Программа по психическому здоровью: Руководство пользователя WHOQOL, пересмотр 2012 года. Доступно по адресу: <https://iris.who.int/handle/10665/77932>

Статистический анализ

Размер исследования

Поскольку аналогичные исследования с участием пациентов с БАР не проводились, рассчитать целевой объем выборки было невозможно. Поэтому авторы придерживались эмпирических правил для расчета объема выборки. Авторы определили пороговое значение не менее 80 наблюдений, что вдвое превышает значение минимального объема выборки [32].

Статистические методы

Расчеты проводили с использованием языка программирования R верс. 3.6.1 R (R Core Team, 2020). Математический и статистический анализ выполнял биомедицинский статистик, который не участвовал в сборе данных и имел доступ только к численным показателям. Для описания категориальных переменных использовали абсолютные значения и доли целого, n (%). Переменные с непрерывным распределением описывали с использованием среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (SD), а дискретные переменные и упорядоченные данные — с использованием медианы, 1–3-го квартилей (Md [Q1; Q3]). Нормальность распределения выборки оценивали с помощью W -критерия Шапиро–Уилка и учитывали при выборе метода. Распределение данных было нормальным, если не указано иное. В случае категориальных переменных авторы использовали критерий Хи-квадрат (χ^2). Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна–Уитни. Поправку на множественность гипотез проводили с использованием метода Бенджамини–Хохберга (определение коэффициента ложного обнаружения).

Для измерения адекватности выборки использовали критерий Кайзера–Мейера–Олкина и критерий сферичности Бартлетта. Индекс рассчитывали с помощью метода главных компонент (principal component analysis, PCA). Целью метода PCA является извлечение важной информации из наблюдаемых переменных и представление ее в виде набора новых ортогональных переменных, называемых главными компонентами. В отличие от описания переменных по отдельности, метод сокращения данных обеспечивает комплексное описание наблюдаемой структуры значений. Поскольку оценочные шкалы по своей

природе относятся к упорядоченным шкалам [33], использовали нелинейную версию метода PCA [34], реализованную в пакете Gifi³. Для извлечения двух компонент выполняли линейное преобразование исходных данных. Полученное собственное значение использовали для оценки объясненной дисперсии, нагрузки показывали вклад каждой переменной в извлеченные компоненты. Также проверена валидность извлечения компонентов. Для этой цели из исходных данных сгенерировано нулевое распределение путем последовательной перестановки данных независимо в каждом столбце (так называемая стратегия перестановки одной переменной) [35]. Всего выполнено 999 итераций (отдельно для каждой переменной), стартовое значение генератора случайных чисел (set.seed) составило 4321. Наблюдаемое собственное значение сравнивали с полученным нулевым распределением. В этом случае проверяется односторонняя гипотеза о превосходстве наблюдаемой величины над центром нулевого распределения [36]. Обычно значение p рассчитывается как $(q+1)/(i+1)$, где « q » — количество значений нулевого распределения, которые больше или равны наблюдаемому значению, « i » — это количество выполненных итераций [37]. Поскольку одностороннюю обратную гипотезу можно проверить, для получения более надежного результата рассчитывали двустороннее значение p . Для дальнейшего анализа были выбраны только те компоненты, которые значимо превышали нулевое распределение. К числителю и знаменателю добавляли 1, поскольку значение p при перестановке Монте-Карло не может равняться нулю [38].

Для простого преобразования начальных оценок в окончательный индекс использовали линейную регрессию. Его проверяли на соответствие остатков нормальному распределению (критерий Шапиро–Уилка) и гомоскедастичности (критерий Бройша–Пагана) [39]. Для оценки влияния типа БАР, клинических и функциональных характеристик использовали отдельные логистические регрессии (логистические регрессии с пропорциональными шансами) без взаимодействия между независимыми переменными. Мотивация использования этой модели вместо классической линейной модели основана на двух соображениях. Поскольку индекс IBI-BD для этих пациентов

³ Мейр П., Де Лиув Ж. Гифи: Многомерный анализ с оптимальным масштабированием; 2019. Версия: 0.3-9. Доступно по адресу: <https://CRAN.R-project.org/package=Gifi>

Таблица 1. Социально-демографические характеристики выборки и оценки по шкалам пациентов с БАР I и II типов

| Параметр | БАР I типа (n=64) | БАР II типа (n=21) | Статистический тест |
|---|-------------------|--------------------|---------------------------|
| Возраст (Mean [SD]) | 37,3 [6,5] | 34,5 [6,8] | t=842 df=84 p=0,195 |
| Возраст начала БАР (Mean [SD]) | 27,4 [4,6] | 27,1 [5,5] | t=692 df=84 p=0,982 |
| Длительность заболевания (среднее [SD]) | 9,9 [5,0] | 7,3 [4,3] | t=885,5 df=84 p=0,171 |
| Пол, n (%) | | | |
| Муж | 24 (37,5%) | 5 (23,8%) | $\chi^2=0,8$ df=1 p=0,377 |
| Жен | 40 (62,5%) | 16 (76,2%) | $\chi^2=0,8$ df=1 p=0,377 |
| HDRS (Md [Q1; Q3]) | 3,0 [2,0; 4,0] | 2,0 [2,0; 4,0] | U=776,5 p=0,394 |
| YMRS (Md [Q1; Q3]) | 2,0 [1,75; 3,0] | 2,0 [2,0; 3,0] | U=670,5 p=0,992 |
| WHOQOL (Md [Q1; Q3]) | 63,5 [59,4; 68,4] | 66,8 [60,3; 69,8] | U=560,5 p=0,394 |
| PSP (Md [Q1; Q3]) | 75,5 [73,0; 79,0] | 79,0 [75,0; 81,0] | U=479,0 p=0,171 |

Примечание: БАР — биполярное аффективное расстройство; HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии; YMRS — Шкала оценки мании Янга; WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения; PSP — Шкала личностных и социальных показателей. При расчетах использовалась коррекция множественных сравнений Бенджамини-Хохберга.

рассчитывается впервые, предположения о нормальности распределения и гомоскедастичности являются одновременно сильными и опциональными. Робастность модели обусловлена использованием только гарантированной информации об упорядочении, инвариантной к любому монотонному преобразованию [40]. Модель с предикторами сравнивали с моделью без предикторов с использованием критерия логарифмического правдоподобия. Коэффициенты регрессии и их стандартная ошибка (b(se)) представлены в виде логарифма отношения шансов [log(odd)]. Нулевые гипотезы отклоняли при $p < 0,05$, при этом дополнительное внимание уделялось результатам, в которых нулевые гипотезы отклонялись при $p < 0,005^4$.

Этический контроль за проведением исследования

Пациентов включали в исследование после подписания информированного добровольного согласия. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 02-195 от 16 марта 2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

Обследование прошли 85 пациентов с БАР I типа (75%; n=64) и БАР II типа (25%; n=21) в ремиссии. Популяцию участников исследования составили 29 мужчин

и 56 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст: $36,6 \pm 5,7$ года).

Описательные данные

Основные социально-демографические характеристики выборки и оценки по шкалам обобщены в табл. 1. Эти данные по сути являются описательной статистикой индекса IBI-BD. Возраст пациентов, возраст начала заболевания, длительность заболевания, распределение по полу и средние значения оценок по шкалам между группами сравнения не различались, поэтому дальнейший анализ проводили по всей выборке без учета типа БАР. Среднее значение социального функционирования по шкале PSP в выборке соответствовало наличию легких затруднений в одной или нескольких сферах социального функционирования.

Основные результаты

Факторы, способствующие бремени болезни при биполярном аффективном расстройстве

Критерий Кайзера-Мейера-Олкина на исходном уровне: общий MSA=0,66; YMRS — 0,61; HDRS — 0,63; WHOQOL — 0,77; PSP — 0,64 (все значения превышают средний уровень), критерий сферичности Бартлетта — 98,67 (6); $p < 0,001$. Средние оценки по шкалам HDRS, YMRS, PSP и WHOQOL-100 включены в анализ факторов, способствующих бремени болезни при БАР в ремиссии. Графическое представление сравнения

⁴ R Core Team. R: язык и среда для статистических вычислений. Версия: 3.6.1. Доступно по адресу: <https://www.r-project.org/>

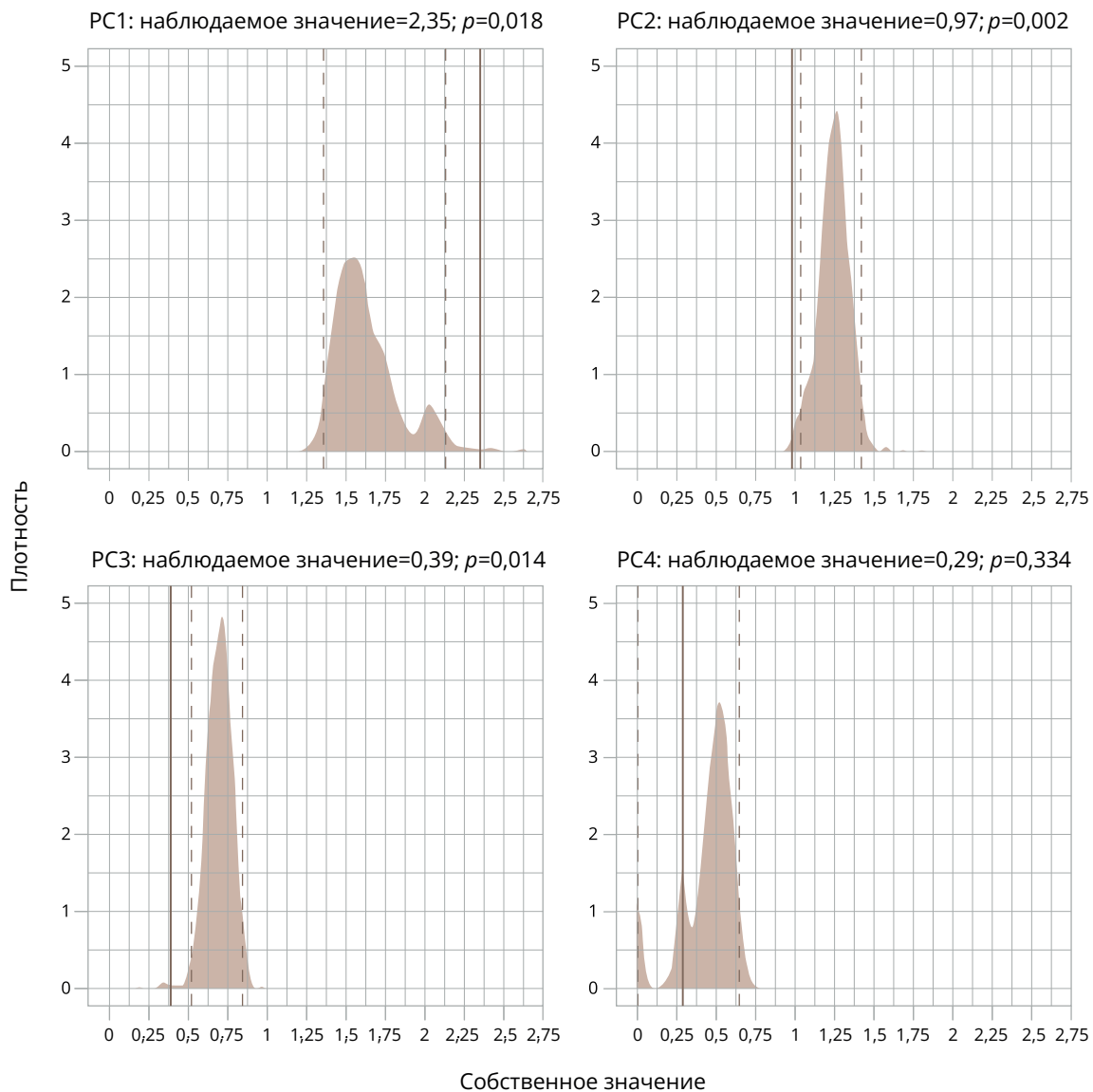


Рисунок 1. Графическое представление сравнения собственных значений с нулевым распределением методом бутстрепа в выборке.

Примечание: PC — главная компонента, p — значение p , закрашенная область — нулевое распределение, сплошная линия — наблюдаемое собственное значение, пунктирная линия — 95%-ный доверительный интервал при нулевом распределении.

собственных значений с нулевым распределением методом бутстрепа представлено на рис. 1. Согласно данным, полученным в ходе перебора, собственное значение главной компоненты 1 (PC1) превышает верхнюю границу 95% доверительного интервала нулевого распределения. Наблюдаемые значения остальных компонент либо не выходят за границы нулевого распределения, либо находятся на его нижней границе.

Поскольку интерес представляют значения, превышающие «шумовые данные», в дальнейшем анализе использовались только значения PC1.

Анализ главных компонент в соответствии с скорректированными переменными представлен на рис. 2. График нагрузки на рис. 2 показывает, что ББ в период ремиссии напрямую связано с тяжестью резидуальных симптомов депрессии (по мере увеличения балла

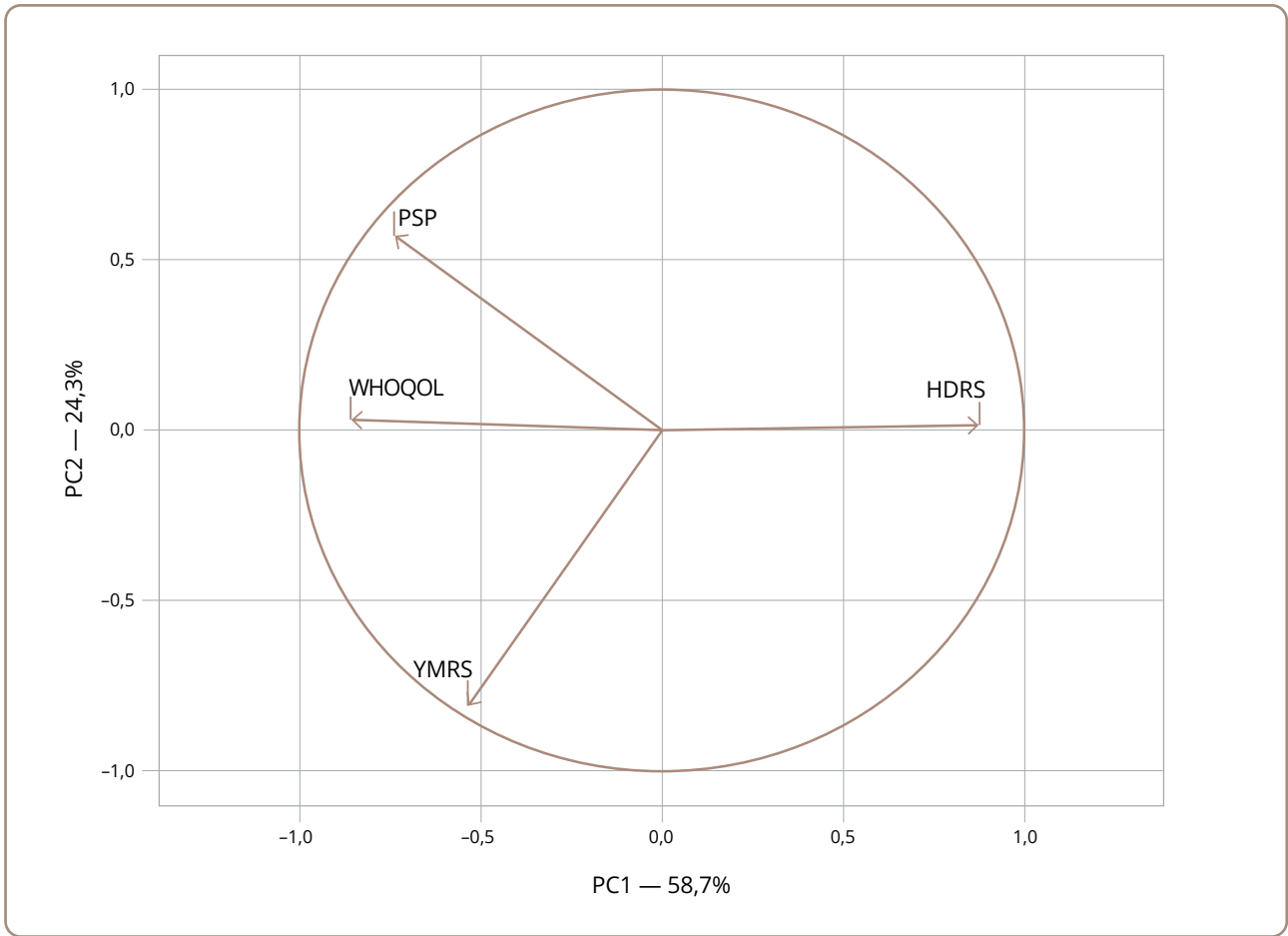


Рисунок 2. График нагрузки бремени болезни у пациентов с БАР в ремиссии.

Примечание: HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии, PSP — Шкала личностных и социальных показателей, YMRS — Шкала личностных и социальных показателей, WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения, PC — главная компонента.

по шкале HDRS социальное функционирование и качество жизни снижаются). И наоборот, наличие резидуальных симптомов мании (по шкале YMRS) связано с меньшим бременем, более высоким социальным функционированием и качеством жизни. Индекс бремени объясняет 58,7% дисперсии данных (ось X).

Для непосредственного расчета индекса IBI-BD можно использовать данные из табл. 2.

В таблице приведены коэффициенты линейной регрессии, на которые следует умножить баллы по шкалам. Полученные значения суммируются, и добавляется константа. Таким образом, уравнение для расчета индекса IBI-BD будет выглядеть следующим образом:

Эта модель удовлетворяет теоретическим предположениям линейной регрессии (по отсутствию статистической значимости при использовании критериев Шапиро–Уилка и Бройша–Пагана). Также линейная модель хорошо связывает исходные значения с конечным показателем (коэффициент детерминации >0,9). Это уравнение позволяет быстро рассчитать значение индекса IBI-BD в случае отсутствия доступа к исходным данным или невозможности использовать метод PCA. Поскольку индекс IBI-BD основан на z-показателе, легко рассчитать бремя болезни пациента по сравнению с другими пациентами с БАР в ремиссии. Индекс IBI-BD с отрицательным значением указывает на то, что у пациента более низкое ББ

$$\text{Индекс IBI-BD} = 6,64 + (-0,14 \times \text{YMRS}) + (0,27 \times \text{HDRS}) + (-0,04 \times \text{QOL}) + (-0,06 \times \text{PSP})$$

Таблица 2. Уравнение для расчета индекса IBI для пациентов с БАП в ремиссии

| Переменная | Статистика | Значение p |
|---------------------------------|----------------------|------------|
| (Intercept) | 6,64 (0,69) | p < 0,001 |
| YMRS | -0,14 (0,03) | p < 0,001 |
| HDRS | 0,27 (0,03) | p < 0,001 |
| WHOQOL | -0,04 (0,00) | p < 0,001 |
| PSP | -0,06 (0,01) | p < 0,001 |
| Критерий Шапиро-Уилка | W=0,98 | p=0,193 |
| Критерий Бройша-Пагана | $\chi^2=7,8$ (df=4) | p=0,101 |
| Критерий Фишера | F=207,5 (4; 80) | p < 0,001 |
| Коэффициент детерминации (adj.) | R ² =0,91 | - |

Примечание: IBI — индивидуальное бремя болезни; БАП — биполярное аффективное расстройство; HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии; YMRS — Шкала оценки мании Янга; WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения; PSP — Шкала личностных и социальных показателей.

Таблица 3. Оценка влияния оцениваемых характеристик на индекс IBI-BD

| Переменная | Тестовая модель | БАП I типа против БАП II типа; log(odd)(se), p | Key — log(odd)(se), p |
|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------|
| Пол | $\chi^2=4,9$ (df=72), p=0,084 | - | - |
| Возраст | $\chi^2=18,2$ (df=72), p < 0,001 | -0,77 (0,48), p=0,109 | 0,11 (0,03), p < 0,001 |
| Возраст начала БАП | $\chi^2=5,3$ (df=72), p=0,079 | - | - |
| Длительность заболевания | $\chi^2=22,5$ (df=72), p < 0,001 | -0,49 (0,49), p=0,316 | 0,18 (0,04), p < 0,001 |
| YMRS | $\chi^2=31,0$ (df=72), p < 0,001 | -0,90 (0,47), p=0,057 | -0,88 (0,18), p < 0,001 |
| PSP | $\chi^2=63,0$ (df=72), p < 0,001 | -0,23 (0,46), p=0,619 | -0,39 (0,06), p < 0,001 |
| HDRS | $\chi^2=94,6$ (df=72), p < 0,001 | -0,67 (0,48), p=0,162 | 1,49 (0,18), p < 0,001 |
| WHOQOL | $\chi^2=51,0$ (df=72), p < 0,001 | -0,65 (0,48), p=0,174 | -0,19 (0,03), p < 0,001 |

Примечание: IBI — индивидуальное бремя болезни; БАП — биполярное аффективное расстройство; HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии; YMRS — Шкала оценки мании Янга; WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения; PSP — Шкала личностных и социальных показателей. При расчетах использовалась коррекция множественных сравнений Бенъямини-Хохберга.

по сравнению со средним пациентом, обращающимся за лечением, тогда как индекс с положительным значением указывает на то, что ББ у пациента выше.

Оценка влияния рассматриваемых характеристик на индекс IBI-BD представлена в табл. 3. Поиск зависимости индекса IBI-BD от основных клинических и демографических характеристик осуществляли с помощью логистической регрессии пропорциональных шансов с учетом диагностической группы. Согласно полученным данным, пол и возраст начала заболевания не могли быть связаны с индексом IBI-BD, поскольку не выявлено превосходства анализируемых моделей над моделями без предикторов. Остальные показатели были статистически значимо связаны с индексом IBI-BD. В каждой модели коэффициент регрессии,

описывающий межгрупповую разницу, не отличается от нуля (p > 0,05). Это означает, что нельзя сделать вывод о каких-либо существенных межгрупповых различиях в IBI между диагнозами БАП типа I и БАП типа II. Возраст пациентов [log(odd)=0,11(0,03)], а также длительность заболевания [log(odd)=0,18(0,04)] были напрямую связаны со значением индекса IBI-BD. Направления ассоциации последних четырех показателей не отличаются от таковых при линейном регрессионном моделировании (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Настоящее исследование направлено на адаптацию и валидацию индекса IBI у пациентов с БАП

в ремиссии, который был ранее разработан и валидирован для большого депрессивного расстройства. Насколько известно авторам, подобная работа проводится впервые. Индекс IBI-BD представляет собой простой многомерный показатель, основанный на исходах, оцениваемых пациентами, для описания сложности аффективного расстройства как заболевания, включая бремя, которое оно накладывает на человека, с учетом тяжести симптомов, функционирования и нарушения качества жизни [41]. Исследование дало важные результаты для клинической практики, в первую очередь тот факт, что резидуальные симптомы депрессии и мании по-разному влияют на функционирование и качество жизни у людей с БАР в ремиссии. Причем тип БАР не вносит в это дополнительного вклада. Валидированный индекс IBI-BD может применяться в клинической практике для более персонализированной оценки индивидуального бремени болезни БАР в ремиссии.

Сильные стороны и ограничения исследования

Основной сильной стороной этого исследования является то, что, насколько известно авторам, это первое исследование, посвященное индивидуальному бремени болезни для пациентов с БАР в ремиссии. Еще одной сильной стороной было то, что в исследовании были включены пациенты с обоими типами БАР. Однако авторы признают, что исследование имеет ряд потенциальных ограничений. К числу ограничений относится поперечный дизайн исследования. Авторы осознают, что объем выборки довольно мал. Но при этом анализ показал статистически достоверные результаты и возможность делать выводы даже с использованием такой выборки. Исследование проводилось с участием пациентов в ремиссии, а это означает, что результаты не могут быть напрямую применимы ко всем людям с БАР.

Набор шкал, использованных в настоящем исследовании, отличается от оригинального исследования [20], но авторы считают, что это несоответствие не должно поставить под угрозу надежность результатов. Замена инструментов для расчета индекса IBI оправдана по следующим теоретическим причинам. Несомненно, сама концепция индекса IBI является теоретической, и варианты ее расчета не могут

ограничиваться исходными шкалами или исходными заболеваниями. Существенным моментом является объединение симптомов заболевания, качества жизни и социального функционирования в единую систему оценок, не сводящуюся к одномерному сравнению отдельных параметров. Шкалы и опросники в своем исходном виде не обладают свойством эквидистантности (т.е. разница в баллах не указывает на истинное расстояние между двумя измерениями), но обладают свойством ранжирования. Ранжирующим свойством являются ненаблюдаемые метрики «депрессия», «качество жизни» и т.д. При выполнении редукции данных мы отбрасываем исходные единицы измерения и переходим к некоторым нормализованным значениям. Если предположить, что шкалы измеряют одно и то же, мы должны получить примерно сопоставимые результаты (в пределах одинаковые, если единицы различаются на константу, например, вместо кг — фунты, вместо градусов Кельвина — градусы Цельсия и т.д.). Что касается шкал, количество заявленных категорий и собственная/внешняя оценка потенциально могут повлиять на результат. В нашем случае опросники для заполнения пациентами были заменены клиническими шкалами, рекомендованными клиническими рекомендациями⁵, что потенциально могло повлиять на результаты адаптации. Однако высокая статистическая значимость полученных результатов демонстрирует осуществимость этого подхода.

Авторы также не учитывали влияние получаемой пациентами фармакотерапии из-за высоких индивидуальных различий между пациентами. Другие клинические переменные, которые потенциально влияют на бремя БАР (наличие коморбидных расстройств, количество госпитализаций, количество эпизодов и т.д.), не оценивались по отношению к индексу IBI-BD, поскольку они не были включены в оригинальное исследование. Оценка влияния этих переменных на индекс IBI-BD может стать одним из будущих направлений исследований. Известно, что при объективном измерении когнитивные функции серьезно ухудшаются при БАР [42], что также влияет на профессиональную деятельность пациентов. Это говорит о том, что когнитивное функционирование также потенциально может способствовать увеличению индивидуального бремени болезни. Однако, поскольку

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Биполярное аффективное расстройство; 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1

этот аспект не был учтен в исходном индексе, он также не был учтен в нашем исследовании.

Интерпретация

По данным Ishak и соавт. [20], концепция индивидуального бремени болезни представляет собой общее воздействие заболевания, которое включает страдания, вызванные интенсивностью, частотой и продолжительностью симптомов; ограничения в профессиональной, социальной и досуговой деятельности; и общую удовлетворенность пациента здоровьем, работой, общественной жизнью и отдыхом. Чтобы количественно оценить эту концепцию, Ishak и соавт. [20] разработали индекс IBI на основании анализа главных компонент данных, сообщаемых пациентами, о тяжести симптомов, функционировании и качестве жизни, используя его как математическую абстракцию, основанную на других психометрических шкалах.

Основная цель врача в клинической практике — минимизировать симптомы, улучшить социальное функционирование, подобрать лечение, соответствующее состоянию пациента. Актуальность данной работы заключается в том, что ББ на индивидуальном уровне рассчитывалось у пациентов с БАП в ремиссии. С учетом новых данных о частоте резидуальных [41] и подпороговых [22, 43, 44] симптомов у пациентов с БАП в ремиссии, само представление о пределах ремиссии при БАП широко дискутируется в научной литературе. Все больше данных указывает на то, что во время ремиссии у пациентов с БАП часто наблюдаются субсиндромальные аффективные симптомы, которые связаны с плохим психосоциальным функционированием, когнитивными нарушениями и снижением качества жизни [45–48]. Валидированный индекс IBI-BD помогает оценить влияние негативных факторов на ремиссию.

По сравнению с оригинальным исследованием применения индекса IBI для пациентов с большим депрессивным расстройством [20] в настоящем исследовании можно наблюдать ограниченное объяснение дисперсии данных. Возможные причины включают смешение сторонних оценок с опросниками, заполняемыми самими пациентами, крайнюю неоднородность оцениваемых параметров. Поскольку только PC1 превышает нулевое распределение, его использование для расчета индекса IBI-BD согласуется с более ранним исследованием [20].

Симптомы депрессии, в том числе субсиндромальные, обуславливают большую часть бремени,

связанного с БАП с точки зрения функционирования, качества жизни, экономических потерь и самоубийств [3]. Предыдущее исследование показало, что на личное выздоровление пациентов с БАП влияет стигматизация, уровень функционирования, резидуальные симптомы депрессии и статус занятости [49]. Функциональные нарушения являются важным фактором нетрудоспособности пациентов с БАП и могут сохраняться даже при достижении симптоматической ремиссии [50]. В настоящем исследовании обнаружено, что социальное функционирование и качество жизни снижаются по мере увеличения общего балла по шкале HDRS. В то же время наличие резидуальных симптомов гипомании (например, повышение дневной активности и сексуального интереса) субъективно оценивается пациентами как положительные явления, а также рассматривается ими как желательное состояние и противопоставляется резидуальным симптомам депрессии. Полученные данные подтверждают необходимость купирования субсиндромальных симптомов депрессии у пациентов с БАП даже в период ремиссии [51]. Результаты настоящего исследования дополнительно способствуют пониманию того, как резидуальная аффективная симптоматика влияет на функционирование пациентов с БАП в ремиссии, и показывают необходимость разработки более специализированных руководств по оценке и лечению резидуальных (подпороговых) симптомов.

При работе с пациентами с БАП необходимо иметь в виду, что БАП — сложное психическое заболевание с высокой гетерогенностью проявлений, а II тип БАП может приводить к сопоставимым медицинским (и социальным) последствиям, что и БАП I типа [52]. В настоящем исследовании этот факт подтвердился, поскольку у пациентов с обоими типами БАП не обнаруживалось различий в функционировании, различия между группами по индексу IBI-BD также отсутствовали.

Авторы исследования считают, что клиническая значимость валидированного индекса IBI-BD заключается в предоставлении врачам дополнительной методики оценки состояния пациентов и классификации его тяжести даже при формальном соблюдении критериев ремиссии. Поскольку шкалы HDRS и YMRS уже включены в рекомендуемые для оценки пациентов с БАП в клинической практике, дополнительное применение простых в использовании методов

(WHOQOL, PSP), по мнению исследователей, не приведет к значимому повышению нагрузки на врача. Внедрение индекса IBI-BD в клиническую практику позволит оправдать дополнительные вмешательства с точки зрения личного бремени болезни пациента и позволит сделать вмешательства более персонализированными в условиях отсутствия алгоритмов лечения резидуальных аффективных симптомов в период ремиссии БАП.

Использование индекса IBI не ограничивается оценкой ББ и уже апробировано для оценки эффективности терапии [53] и прогнозирования рецидива большого депрессивного расстройства [54]. Дальнейшая работа исследователей после адаптации и валидации индекса для пациентов с БАП видится в расширении возможностей научного и практического использования индекса, включая внедрение методов его расчета в рутинную клиническую практику. Практическое применение настоящего исследования заключается в использовании индекса IBI-BD в клинической практике для объективной оценки функционального статуса пациентов с БАП в ремиссии.

Обобщаемость

Результаты исследования могут быть применимы к сопоставимым пациентам с БАП по следующим причинам. Во-первых, для оценки резидуальных симптомов, качества жизни и социального функционирования использовались валидированные инструменты. Во-вторых, авторы предложили простое линейное уравнение, связывающее индекс бремени болезни с его компонентами, чтобы его можно было использовать при наличии соответствующих инструментов. В-третьих, описана методика расчета индекса IBI-BD, что позволяет независимо получить сопоставимый индекс с другим набором инструментов. Несмотря на различия между шкалами и опросниками, они измеряют один и тот же латентный конструкт (разный для каждого метода), поэтому значимых различий между основными компонентами в случае альтернативного расчета индекса IBI быть не должно. В-четвертых, в исследовании не создавались искусственные условия — в нем участвовали пациенты обоих полов разного возраста и с различным анамнезом заболеваний. Таким образом, выборка представляла собой поперечный срез реальных пациентов, с которыми может столкнуться любой врач или исследователь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насколько известно авторам, это первое исследование, в котором представлен и валидирован комбинированный расчет индекса индивидуального бремени болезни при БАП в ремиссии. Авторы статистическими методами продемонстрировали успешное одобрение и валидацию ранее рассчитанного индекса IBI при большом депрессивном расстройстве у пациентов с БАП в ремиссии. Предлагаемый индекс оценивает как тяжесть симптомов, так и функционирование и качество жизни пациентов с БАП, в результате чего получается единая взвешенная комбинированная оценка, которая адекватно отражает ББ. Исследование показало, что резидуальные аффективные симптомы по-разному влияют на функционирование пациентов с БАП в ремиссии, что отражает необходимость своевременной оценки и таргетной терапии этих симптомов у таких пациентов. Установлено, что социальное функционирование и качество жизни снижаются при наличии резидуальных симптомов депрессии, тогда как резидуальные симптомы гипомании имеют противоположный эффект. Полученные результаты помогают объективно оценить функциональное состояние пациентов с БАП в ремиссии с использованием статистической модели.

История публикации

Рукопись поступила: 14.11.2023

Рукопись принята: 31.05.2024

Опубликована онлайн: 20.06.2024

Вклад авторов: Егор Чумаков, Юлия Ашенбреннер — концептуализация идеи, разработка методологии, сбор данных, обсуждение результатов и оформление выводов, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание рукописи; Антон Гвоздецкий — концептуализация идеи, разработка методологии, применение статистических методов для анализа данных исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи; Олег Лиманкин — руководство проектом, обсуждение результатов и оформление выводов, написание рукописи; Наталия Петрова — концептуализация идеи, руководство проектом, написание рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в исследование и подготовку статьи, прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Приложение к данной статье доступно в онлайн версии по ссылке:

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15471-145282>

Цитировать:

Чумаков Е.М., Ашенбреннер Ю.В., Гвоздецкий А.Н., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Индекс индивидуального бремени болезни при ремиссии биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №2. CP15471. doi: 10.17816/CP15471

Сведения об авторах

***Егор Максимович Чумаков**, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-8460>; e-Library SPIN-code: 2877-2154

E-mail: e.chumakov@spbu.ru

Юлия Владимировна Ашенбреннер, психиатр, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0032-1704>; e-Library SPIN-code: 1092-0688

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>; e-Library SPIN-code: 4430-6841

Олег Васильевич Лиманкин, д.м.н., Главный врач, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»; профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; профессор, ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>; e-Library SPIN-code: 5228-1344

Наталья Николаевна Петрова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>; e-Library SPIN-code: 3341-2372

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2014;169 Suppl 1:S3–11. doi: 10.1016/S0165-0327(14)70003-5
2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561–72. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X
3. Stroppa A, Colugnati FA, Koenig HG, Moreira-Almeida A. Religiosity, depression, and quality of life in bipolar disorder: a two-year prospective study. *Braz J Psychiatry*. 2018;40(3):238–43. doi: 10.1590/1516-4446-2017-2365
4. Bonnín CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, et al. Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(8):467–77. doi: 10.1093/ijnp/pyz018
5. Konstantakopoulos G, Ioannidi N, Typaldou M, et al. Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder. *Psychiatriki*. 2016;27(3):182–91. doi: 10.22365/jpsych.2016.273.182
6. Bennett F, Hodgetts S, Close A, et al. Predictors of psychosocial outcome of bipolar disorder: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Int J Bipolar Disord*. 2019;7(1):28. doi: 10.1186/s40345-019-0169-5
7. Cavazzoni P, Grof P, Duffy A, et al. Heterogeneity of the risk of suicidal behavior in bipolar-spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):377–85. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00516.x
8. Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;71(4):309–29. doi: 10.1023/a:1004632206684
9. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007;9(1–2):183–96. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x
10. Schoeyen HK, Melle I, Sundet K, et al. Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence. *Bipolar Disord*. 2013;15(3):294–305. doi: 10.1111/bdi.12056
11. MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):811–26. doi: 10.1038/sj.mp.4001701
12. Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):319–26. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x
13. Knowles R, Tai S, Jones SH, et al. Stability of self-esteem in bipolar disorder: comparisons among remitted bipolar patients, remitted unipolar patients and healthy controls. *Bipolar Disord*. 2007;9(5):490–5. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00457.x
14. Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? *Can J Psych Rev Can Psychiatr*. 2005;50(2):95–100. doi: 10.1177/070674370505000204
15. Saragoussi D, Christensen MC, Hammer-Helmich L, et al. Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1339–50. doi: 10.2147/NDT.S159276
16. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137–50. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3
17. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programme. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
18. Zeckhauser R, Shepard DS. Where now for saving lives? *Law and*

- Contemporary Problems. 1976;40:5–45.
19. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):429–45.
 20. Ishak WW, Greenberg JM, Saah T, et al. Development and validation of the Individual Burden of Illness Index for Major Depressive Disorder (IBI-D). *Adm Policy Ment Health*. 2013;40(2):76–86. doi: 10.1007/s10488-011-0376-6
 21. Gvozdetckii AN, Petrova NN, Akulin IM. Assessment of remission as an indicator of recurrent depression of quality of medical aid. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):595–9. doi: 10.14300/mnnc.2019.14148
 22. Ashenbrenner YV, Chumakov EM, Petrova NN. Residual symptoms and their impact on social functioning in patients with bipolar disorder in remission. *Neurology Bulletin*. 2019;LI(2):66–71. doi: 10.17816/nb15665
 23. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
 24. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429
 25. Ilyuk RD, Ilyushkina EV, Svyatenko VS, et al. A comparative study of the psychosocial, behavioral, and clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative opioid users Part 2 Comparative analysis of personal characteristics, indicators of aggression, anger, coping strategies, stigma, quality and purpose of life. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2016;(4):25–41.
 26. Petrova NN, Charnaia DI, Khomenko AE, et al. Borderline personality disorder in clinical outpatient practice. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2022;122(12):111–6. doi: 10.17116/jnevro2022122121111
 27. Omelchenko MA, Migalina VV, Kaleda VG. The effect of untreated illness in youth depression: A cross-sectional study. *Consortium Psychiatricum*. 2022;3(4):8–17. doi: 10.17816/CP206
 28. Bardenshtein LM, Aleshkina GA. Depressive disorders in psychopathological structure of first episode psychosis manifesting in adolescence and young adulthood. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(1-2):3–6. doi: 10.17116/jnevro2015115123-6
 29. Sultanova RI, Gashkarimov VR, Efremov IS, Asadullin AR. Clinical features in patients with depressive manifestations in schizophrenia. *Psikhicheskoe zdorovie*. 2023;18(7):11–20. doi: 10.25557/2074-014X.2023.07.11-20
 30. Kurtz MM, Bronfeld M, Rose J. Cognitive and social cognitive predictors of change in objective versus subjective quality-of-life in rehabilitation for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):102–7. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.025
 31. 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.
 32. Shaukat SS, Rao TA, Khan MA. Impact of sample size on principal component analysis ordination of an environmental data set: effects on eigenstructure. *Ekológia (Bratislava)*. 2016;35(2):173–90. doi: 10.1515/eko-2016-0014
 33. Mair P. Modern Psychometrics with R. In: Gentleman R, Hornik K, Parmigiani G, editors; Use R! Cham: Springer International Publishing; 2018. 472 p. doi: 10.1007/978-3-319-93177-7
 34. de Leeuw J, Mair P. Gifi Methods for Optimal Scaling in R: The Package homals. *J Statistic Software*. 2009;31(1):1–21.
 35. Linting M, van Os BJ, Meulman JJ. Statistical Significance of the Contribution of Variables to the PCA solution: An Alternative Permutation Strategy. *Psychometrika*. 2011;76:440–60. doi: 10.1007/s11336-011-9216-6
 36. Peres-Neto PR, Jackson DA, Somers KM. Giving meaningful interpretation to ordination axes: assessing loading significance in principal component analysis. *Ecology*. 2003;84(9):2347–63.
 37. Phipson B, Smyth GK. Permutation P-values should never be zero: calculating exact P-values when permutations are randomly drawn. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2010;9:Article39. doi: 10.2202/1544-6115.1585
 38. Zeileis A, Hothorn T. Diagnostic Checking in Regression Relationships. *R News*. 2002;2(3):7–10.
 39. Liu Q, Shepherd BE, Li C, Harrell FE Jr. Modeling continuous response variables using ordinal regression. *Stat Med*. 2017;36(27):4316–35. doi: 10.1002/sim.7433
 40. Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, et al. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav*. 2018;2(1):6–10. doi: 10.1038/s41562-017-0189-z
 41. Bonnín CM, Jiménez E, Solé B, et al. Lifetime psychotic symptoms, subthreshold depression and cognitive impairment as barriers to functional recovery in patients with bipolar disorder. *J Clin Med*. 2019;8(7):1046. doi: 10.3390/jcm8071046
 42. Miskowiak KW, Burdick KE, Martínez-Arán A, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord*. 2018;20(3):184–94. doi: 10.1111/bdi.12595
 43. Garriga M, Solé E, González-Pinto A, et al. Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(10):959–69. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.429
 44. Dargél AA, Godin O, Etain B, et al. Emotional reactivity, functioning, and C-reactive protein alterations in remitted bipolar patients: Clinical relevance of a dimensional approach. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(8):788–98. doi: 10.1177/0004867417691850
 45. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord*. 2012;136(3):650–9. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.012
 46. Strejilevich SA, Martino DJ, Murru A, et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):194–202. doi: 10.1111/acps.12065
 47. Bo Q, Tian L, Li F, et al. Quality of life in euthymic patients with unipolar major depressive disorder and bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1649–57. doi: 10.2147/NDT.S201567
 48. Chumakov EM, Petrova NN, Limankin OV, Ashenbrenner YV. Cognitive impairment in remitted patients with bipolar disorder. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(4):12–8. doi: 10.17116/jnevro202112104112
 49. Grover S, Hazari N, Aneja J, et al. Recovery and its correlates among patients with bipolar disorder: A study from a tertiary care centre in North India. *Int J Soc Psychiatry*. 2016;62(8):726–36. doi: 10.1177/0020764016676214
 50. Chen M, Fitzgerald HM, Madera JJ, Tohen M. Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review.

- Bipolar Disord. 2019;21(3):194–214. doi: 10.1111/bdi.12775
51. Kuppili PP, Menon V, Chandrasekaran V, Navin K. Biological rhythm impairment in bipolar disorder: A state or trait marker? *Indian J Psychiatry*. 2018;60(4):404–9. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_110_18
 52. Solé B, Vieta E. What else is needed for a full functional recovery in bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2020;22(4):411–2. doi: 10.1111/bdi.12866
 53. Cohen RM, Greenberg JM, IsHak WW. Incorporating multidimensional patient-reported outcomes of symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression to measure treatment impact and recovery in MDD. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(3):343–50. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.286
 54. Ishak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression (IBI-D). *J Affect Disord*. 2013;151(1):59–65. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.048
-

Потенциальные нейрофизиологические маркеры посттравматического стрессового расстройства у участников боевых действий: кросс-секционное диагностическое исследование

Potential neurophysiological markers of combat-related post-traumatic stress disorder: a cross-sectional diagnostic study

doi: 10.17816/CP15512

Оригинальное исследование

Klavdiya Telesheva¹, Valeria Savenkova²,
Irina Morozova², Aleksandra Ochneva²,
Angelina Zeltser², Denis Andreyuk²,
Alexander Reznik², Vladimir Mukhin³,
Georgy Melkonyan³, Karine Lytkina³,
Andrey Mitrofanov⁴, Anna Morozova^{1,2}

¹ V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russia

³ Hospital for War Veterans No. 3 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁴ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Клавдия Телешева¹, Валерия Савенкова²,
Ирина Морозова², Александра Очнева²,
Ангелина Зельцер², Денис Андреюк²,
Александр Резник², Владимир Мухин³,
Георгий Мелконян³, Каринэ Лыткина³,
Андрей Митрофанов⁴, Анна Морозова^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Studies suggest that the components of brain-evoked potentials (EPs) may serve as biomarkers of the post-traumatic stress disorder (PTSD) caused by participation in combat operations; however, to date, research remains fragmented, with no studies that have attempted to combine different paradigms. In addition, the mismatch negativity component has not been studied in a Russian sample of veterans with PTSD.

AIM: To identify objective neurophysiological markers of combat-related PTSD using the method of auditory-evoked potentials in active and passive listening paradigms.

METHODS: The study included a recording of auditory EPs in an oddball paradigm in three settings: 1) directed attention to auditory stimuli, 2) passive listening while viewing a neutral video sequence, and 3) viewing a video sequence associated with a traumatic event. Combatants diagnosed with PTSD (18 people) were compared with mentally healthy civilian volunteers (22 people).

RESULTS: An increase in the latency period of the early components of auditory EP (N100 and P200), an increase in the amplitude of the P200 component to a deviant stimulus, and a decrease to a standard one in the active listening paradigm were established in the PTSD group. There were no significant differences in the parameters of the P300 component. The characteristics of mismatch negativity in the passive paradigm were revealed: an increase in the phenomenon amplitude, both when shown a video sequence associated with a traumatic event and when shown a neutral video sequence. A binary logistic regression model constructed using the selected parameters showed that the identified characteristics can potentially be considered as diagnostic markers of PTSD in combatants, as the classification accuracy stood at 87% (sensitivity — 81%, specificity — 91%).

CONCLUSION: Potential neurophysiological markers of PTSD are the following: the amplitude and latency of early components of auditory EPs in the paradigm of directed attention to stimuli and the amplitude of mismatch negativity during passive attention.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Исследования показывают, что компоненты вызванных потенциалов головного мозга (ВП) могут являться биомаркерами посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) вследствие участия в боевых действиях, однако на сегодняшний день исследования фрагментарны, не представлены исследования, сочетающие различные парадигмы. На русской выборке ветеранов с ПТСР не изучался компонент негативности рассогласования.

ЦЕЛЬ: Выявление объективных нейрофизиологических маркеров ПТСР вследствие участия в боевых действиях методом слуховых вызванных потенциалов в парадигмах активного и пассивного слушания.

МЕТОДЫ: Исследование включало регистрацию слуховых ВП в парадигме вероятностного предъявления (oddball) в трех состояниях: 1) направленное внимание на слуховые стимулы; 2) пассивное слушание при просмотре нейтрального видеоряда; 3) при просмотре видеоряда, связанного с травматическим событием. Обследованы комбатанты с диагнозом ПТСР (18 человек) в сравнении с психически здоровыми гражданскими добровольцами (22 человека).

РЕЗУЛЬТАТЫ: В группе лиц с ПТСР обнаружено увеличение латентного периода ранних компонентов слухового ВП (N100 и P200), увеличение амплитуды компонента P200 на девиантный стимул и снижение на стандартный в парадигме активного слушания. Не выявлено значимых различий в показателях компонента P300. Выявлены особенности негативности рассогласования в пассивной парадигме: увеличение амплитуды феномена как при предъявлении видеоряда, связанного с травматическим событием, так и при предъявлении нейтрального видеоряда. Построенная с использованием выделенных показателей модель бинарной логистической регрессии показала, что выявленные особенности потенциально можно рассматривать как диагностические маркеры ПТСР у комбатантов — точность классификации составила 87% (чувствительность — 81%, специфичность — 91%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Потенциальными нейрофизиологическими маркерами ПТСР являются амплитуда и латентный период ранних компонентов слуховых ВП в парадигме направленного внимания на стимулы, а также амплитуда негативности рассогласования при пассивном внимании.

Keywords: *post-traumatic stress disorder; auditory evoked potentials; N100; P200; P300; mismatch negativity; combatants*

Ключевые слова: *посттравматическое стрессовое расстройство; слуховые вызванные потенциалы; N100; P200; P300; негативность рассогласования; комбатанты*

ВВЕДЕНИЕ

Как отмечают исследователи, специфичный диагностический биомаркер посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) не может быть найден в связи с тем, что симптомы ПТСР также присутствуют при генерализованном тревожном, депрессивном, паническом расстройстве (негативный аффект, ангедония, проблемы со сном, концентрацией внимания, повышенное возбуждение, раздражительность) [1]. ПТСР включает в себя феноменологию основных психопатологических проявлений, однако отличается достаточно типичной клинической картиной [2]. ПТСР у ветеранов боевых действий имеет свою специфику: его симптомы выявляются более чем у трети комбатантов уже в первые дни после травмы, они сопровождаются острыми психотическими, аффективными, тревожными, диссоциативными и другими расстройствами [3, 4]. Дополнительно осложняет диагностику и лечение то, что у участников боевых действий симптоматика варьируется в диапазоне от психологического до психопатологического состояния [5].

Развитие ПТСР вызвано изменением подкорковой реактивности на воспоминания и эмоции, связанные с травмой, нарушением тормозного контроля и фронтальной регуляции [6, 7], дефицитом направленной сверху вниз регуляции гиперреактивности в миндалевидном теле [8, 9]. Все это приводит к недостатку распределения внимания в ответ на угрожающие и эмоциональные стимулы [10].

Когнитивные вызванные потенциалы (ВП) — метод регистрации электрических потенциалов головного мозга, возникающих в ответ на предъявление значимого сенсорного стимула (девиантного, отличающегося) в ряду незначимых (стандартных) [10, 11]. Ранние компоненты вызванных потенциалов связаны с вниманием и обработкой входящих сигналов [12]. Увеличение амплитуды ранних компонентов вызванных потенциалов N100 и P200 в ответ на слуховой стимул указывает на модуляцию функционирования миндалевидного тела и латеральной префронтальной коры [13], что ассоциировано с повышением бдительности при угрозе [14]. Увеличение амплитуды компонента N100 происходит как у лиц с ПТСР, так и у лиц, подвергшихся травме, но без симптомов ПТСР [15], и положительно коррелирует с оценкой гипервозбуждения [16]. Кроме того, у лиц с ПТСР обнаружено значительное увеличение амплитуды

комплекса N1–P2 (амплитуда потенциала от пика N100 до пика P200), что положительно коррелирует с выраженностью симптомов расстройства [16]. При этом неадаптивное избегание ассоциировано со снижением амплитуды ранних компонентов, тогда как навязчивое повторное переживание — с повышением амплитуды компонента P200 [17]. Повышение амплитуды N100 обнаружено и при других состояниях, связанных с высоким уровнем тревожности [18, 19].

Компонент ВП P300 используется для оценки выраженности когнитивных нарушений, психомоторных функций, способности к планированию и контролю целенаправленного поведения на этапе принятия решения [20]. У лиц с ПТСР отмечено увеличение латентности компонента P300 [21, 22], а также снижение амплитуды этого компонента [22, 23], что указывает соответственно на увеличение времени оценки стимула (скорость нейронной активности) и, вместе с тем, снижение эффективности когнитивной обработки [20]. Известно также, что показатели P300 (амплитуда и латентность) могут быть использованы для количественной оценки динамики состояния после травмы [22] и, кроме того, дифференциации ПТСР (вследствие разного рода травм, но не участия в боевых действиях) и депрессивного расстройства [24].

Феномен негативности рассогласования (mismatch negativity, MMN) оценивается как наибольшая амплитуда разности между реакцией на девиантные и стандартные стимулы при отсутствии направленного внимания [25]. Амплитуда MMN отражает процессы поиска несоответствия в кратковременной и сенсорной памяти [26, 27], а также корковую обработку стимула на стадии предвнимания, которая не зависит от направленности внимания [27]. При ПТСР отмечена бóльшая амплитуда MMN как в сравнении с лицами, не имевшими травм, так и лицами с травматическим событием в анамнезе, но без ПТСР [27, 28], что расценивается как признак повышенной чувствительности этих больных к девиантным стимулам и отражает их повышенную бдительность. Высокая амплитуда MMN ассоциирована с высокой тревожностью [29].

Особенности развития и течения ПТСР (появление симптоматики в отдаленном периоде после травмы в течение 6 месяцев, отсутствие зависимости между острой реакцией и психическим состоянием в отдаленном периоде травмы [2, 30]), а также сходство

симптоматики с депрессивными, тревожными, паническими расстройствами [1], расстройствами адаптации, социальной и специфическими фобиями осложняет клиническую диагностику ПТСР. Отмечают трудности клинической диагностики ПТСР в связи с широким сочетанием различных кластеров симптомов, низким диагностическим порогом и высоким уровнем коморбидности [31]. В этой связи актуальной является объективизация диагностики ПТСР с использованием инструментальных средств.

Для диагностики ПТСР используются методы: магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, которые являются дорогостоящими и трудоемкими [32]. Разрабатываются диагностические модели на основе языковых характеристик (площадь под кривой 0,72) [33]. Была предпринята попытка создания диагностической модели по физиологическим показателям, однако из всех исследуемых параметров (частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, рекурсия дыхания, кожно-гальваническая реакция) различия на уровне $p \leq 0,05$ выявлены только по амплитуде систолической волны в части вариантов стимуляции [34]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) является недорогим, доступным, достаточно мобильным инструментом. Она может служить вспомогательным методом для повышения точности диагностики ПТСР. Однако модель с использованием показателей фоновой ЭЭГ (более 25 000 признаков, включающих спектральную мощность, временную и функциональную связанность, частоту смены микросостояний) показала точность 62,9%, что говорит о низкой эффективности использования показателей фоновой ЭЭГ при трудоемком процессе их получения [35]. Использование ВП может расширить возможности применения ЭЭГ в диагностике. На сегодняшний день не было предложено комплексной нейрофизиологической модели тестирования методом слуховых вызванных потенциалов участников боевых действий с ПТСР. На российской выборке лиц с ПТСР исследования феномена негативности рассогласования ранее не проводились. Сочетание разных парадигм (активного и пассивного слушания, на фоне нейтрального и связанного с травмой видеоряда) в одной диагностической модели может существенно повысить качество нейрофизиологической диагностики расстройства.

Цель исследования — поиск количественных нейрофизиологических маркеров ПТСР у участников боевых действий.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено кросс-секционное диагностическое исследование.

Условия проведения

В основную группу включили лиц, проходивших обследование и лечение в общепсихиатрическом отделении №11 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» в период с октября по ноябрь 2023 года. Контрольная группа формировалась из числа добровольцев.

Участники

В основную группу включили участников боевых действий с ПТСР мужского пола. Диагноз устанавливал лечащий врач в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Не включили лиц с острой психотической симптоматикой, с другим психическим заболеванием, черепно-мозговой травмой и нейроинфекцией в анамнезе (согласно данным самоотчета). Включение в исследование проводили в течение двух недель с момента поступления пациента в стационар.

В контрольную группу включили лиц без психического заболевания, черепно-мозговой травмы и нейроинфекции в анамнезе (согласно данным самоотчета), не участвовавших в боевых действиях, не сообщавших о травматических событиях в прошлом из числа коллег и знакомых исследователей.

В обе группы включили только праворуких мужчин.

Всем участникам проводили определение функциональной межполушарной асимметрии в связи с влиянием ведущей руки на показатели когнитивных ВП [20]. Профиль латеральной организации оценивали на основании результатов опроса (какой рукой пациент пишет, рисует, держит зубную щетку при чистке зубов, использует ножницы, молоток, держит спичку при зажигании, ложку при перемешивании жидкостей) и моторных проб на ведущую руку (аплодисменты, сцепленные в замок пальцы). Определение ведущей руки проводили непосредственно перед нейрофизиологическим обследованием.

Переменные

ВП на стандартный (100–120 реализаций после удаления артефактных проб) и девиантный стимулы (20–30 реализаций после удаления артефактных проб) усредняли. Фильтрация усредненных потенциалов проводилась в частотной полосе 0,3–20 Гц [32].

Источники данных/измерение

Регистрацию ЭЭГ осуществляли в отдельном затемненном помещении, в утренние часы (09:00–13:00), в состоянии спокойного бодрствования в положении сидя (в кресле). Использовали энцефалограф «Нейро-КМ» (Статокин, Россия) с программным комплексом анализа Brainsys (разработчик А.А. Митрофанов, Россия) от 19 отведений, расположенных по международной схеме 10–20, с референтными электродами на мочках ушей. Частота дискретизации сигнала ЭЭГ составляла 1000 Гц, полоса пропускания частотных фильтров при регистрации сигнала составляла 0,3–70 Гц (выбор обусловлен характеристиками усилителя).

Нейрофизиологическое тестирование включало 3 серии слуховой стимуляции с вероятностным предъявлением (парадигма odd ball): стандартный стимул 1000 Гц с вероятностью предъявления 80% (120 стимулов), девиантный стимул 2000 Гц с вероятностью предъявления 20% (30 стимулов). Длительность звуковых стимулов составляла 10 мс, интенсивность — 85 Дб, межстимульный интервал — 1 секунда [32]. Стимулы предъявлялись бинаурально через наушники в случайном порядке. Генерация стимулов и порядок предъявления осуществлялась программными средствами Brainsys.

В первой серии испытуемый сидел с закрытыми глазами, получив инструкцию нажимать на кнопку в момент звучания девиантного стимула. Во второй и третьей сериях испытуемый получил инструкцию не обращать внимания на звуки и смотреть на экран ноутбука (диагональ 17,3 дюйма или 43,94 см, разрешение 1920x1080 пикселей), находящийся на расстоянии 60 см от глаз испытуемого. На экране демонстрировали видеоряд с изображениями природы (30 пейзажей: водоемы, горы, степи, леса, далее нейтральный видеоряд), затем видеоряд с изображениями, связанными с травмирующим событием (25 фотографий боевых действий, разрушенных зданий, военной техники, далее негативный видеоряд).

Все фотографии были подобраны из открытых источников. Изображения предъявлялись с частотой 1 кадр в 2 секунды, видеоряды зацикливались с повтором до достижения общей продолжительности ролика 3 минуты. Между сериями регистрации ЭЭГ делали перерывы по 1–2 минуты.

Визуальный анализ всех нативных ЭЭГ-записей включал удаление артефактных реализаций и зашумленных каналов. Для анализа выбраны данные 9 каналов (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz), наименее подверженных артефактам окулограммы и миограммы, но характеризующихся достаточной информативностью в отношении латерализации [33].

Регистрацию ЭЭГ проводили лаборант-исследователь и научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» в специально оборудованном отдельном помещении. Анализ ЭЭГ проводился сотрудником лаборатории клинической нейрофизиологии НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского при технической поддержке разработчика программного обеспечения. Все исследователи были осведомлены о диагнозе обследуемых.

Количественные переменные

В первой серии (активное слушание — нажатие на кнопку в момент звучания девиантного стимула) были выделены компоненты слухового вызванного потенциала на стандартный и девиантный стимулы (N100, P200, P300). Анализировали амплитуду и латентный период компонентов. В сериях с визуальной стимуляцией (пассивное слушание) было проведено вычитание усредненных файлов ВП на стандартный стимул из потенциалов на девиантный стимул для получения значений компонента MMN, также проведен анализ амплитуды и латентного периода пика негативности в промежутке 150–250 мс.

Статистические методы

Анализ результатов исследования проведен с использованием пакета статистических программ SPSS, версия 11.5 (SPSS Inc., США) — анализ распределения, описание данных, сравнение средних данных, построение модели бинарной логистической регрессии. Проверка распределения значений количественных признаков выполнена с использованием критерия Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение

отличалось от нормального. В этой связи описание количественных показателей выполнено с указанием медианы, 1-го и 3-го квартилей (Q1, Q3), а оценка различий — с использованием критерия Манна — Уитни.

Для оценки влияния факторов частоты стимула, содержания стимуляции, латеральности и локализации использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями (rmANOVA) с поправкой Гринхауса–Гейссера (с учетом неравенства дисперсий) при межсубъектном факторе «группа» (номинальная переменная, $n=2$, контроль и ПТСР), внутрисубъектных факторах «стимул» ($n=2$, количественные показатели вызванных потенциалов на стандартный и девиантный стимулы [для анализа компонентов вызванных потенциалов]); «содержание видеоряда» ($n=2$, количественные показатели вызванных потенциалов при предъявлении видеорядов нейтрального и негативного [для анализа феномена MMN]); «распределение» ($n=3$, количественные показатели вызванных потенциалов по электродам): фронтальные (F), центральные (C), теменные (P); «латерализация» ($n=3$, количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария (F3, C3, P3), правого полушария (F4, C4, P4) и центральных электродов, расположенных по саггитальной линии (Fz, Cz, Pz).

Для определения независимых предикторов ПТСР из числа показателей вызванных потенциалов и определения потенциальной диагностической значимости показателей слуховых вызванных потенциалов в отношении ПТСР модели использовали бинарную логистическую регрессию. Выбор переменных выполнен методом прямого пошагового включения в уравнение предикторов, оказывающих наибольшее воздействие на зависимую переменную (Forward: Wald), выполнено 8 шагов. Пошаговая процедура прекращена при отсутствии изменения ранее подогнанной модели при включении переменных.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол №6 от 11.08.2023). Обязательным условием включения в исследование было подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Информирование

включало разъяснение потенциальным участникам цели, методов и процедуры исследования, с возможностью задать уточняющие вопросы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

В период исследования диагноз ПТСР был установлен у 20 пациентов, которым было предложено принять участие в исследовании. Согласились на участие и прошли нейрофизиологическое обследование 18 человек. В основную группу вошли 18 участников боевых действий с диагностированным ПТСР, которым было проведено обследование. В контрольную группу было включено 22 человека.

Описательные данные

Медиана возраста лиц с ПТСР — 34,5 года (29; 41), участников контрольной группы — 27,5 лет (25; 39) ($p=0,195$). Медиана длительности пребывания в условиях боевых действий для пациентов с ПТСР составила 210 (130–270) суток, длительности после окончания участия в боевых действиях до момента обследования — 50 (38–120) суток.

Основные результаты

Для оценки различий по показателям компонентов вызванных потенциалов между группами был проведен дисперсионный анализ с повторными измерениями. Были выбраны межсубъектный фактор «группа» ($n=2$, контроль и ПТСР), внутрисубъектные факторы «стимул» ($n=2$, стандартный и девиантный), «распределение» ($n=3$, фронтальное, центральное, теменное), «латерализация» ($n=3$, левое полушарие, правое полушарие, центральное расположение).

Анализ амплитуды компонента N100 выявил межгрупповые отличия при влиянии фактора «распределение» ($F=14,45$; $p < 0,001$), «латерализация» ($F=3,20$; $p=0,048$), а также взаимодействия факторов «стимул» и «распределение» ($F=9,48$; $p=0,002$), «распределение» и «латерализация» ($F=10,83$; $p < 0,001$). При анализе латентного периода компонента N100 выявлено значимое влияние фактора «латерализация» ($F=5,64$; $p=0,006$), взаимодействие факторов «распределение» и «латерализация» ($F=2,82$; $p=0,028$).

Для амплитуды компонента P200 выявлены различия при влиянии взаимодействия факторов «стимул» и «группа» ($F=8,14$; $p=0,011$), фактора «латерализация»

($F=10,22$; $p=0,005$), для латентности — влияние фактора «стимул» ($F=9,15$; $p=0,007$), взаимодействия факторов «стимул» и «группа» ($F=4,92$; $p=0,040$).

Для амплитуды компонента P300 выявлены межгрупповые различия при влиянии фактора «стимул» ($F=82,23$; $p=0,0001$), «латерализация» ($F=11,97$; $p=0,0001$), взаимодействия факторов «стимул» и «латерализация» ($F=6,78$; $p=0,002$), для латентности — также влияние фактора «стимул» ($F=21,69$; $p=0,0001$), «распределение» ($F=3,72$; $p=0,031$), взаимодействия факторов «стимул» и «латерализация» ($F=8,45$; $p=0,001$).

Сравнение групп с использованием критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия в ранних компонентах вызванных потенциалов, преимущественно на девиантный стимул (табл. 1 и табл. 2). Компонент N100 у лиц с ПТСР отличается большим латентным периодом на девиантный стимул в теменно-центральных отделах, компонент P200 — увеличенной амплитудой и увеличенным латентным периодом на девиантный стимул во фронтальных и центральных отведениях, сниженной амплитудой на стандартный стимул во фронтальных отведениях. Значимых различий сравниваемых групп в показателях компонента P300 не обнаружено.

В экспериментальной схеме с использованием видеорядов также проведен дисперсионный анализ с повторными измерениями. Обнаружены значимые различия при влиянии фактора «зона» ($F=18,77$; $p=0,0001$), фактора «расположение» ($F=6,25$; $p=0,005$), сочетания факторов «расположение» и «группа» ($F=3,43$; $p=0,043$). Фактор содержания визуальной стимуляции не оказывает значимого влияния на показатели MMN ($F=0,143$; $p=0,709$).

При дальнейшем сравнении средних значений с использованием критерия Манна — Уитни установлено, что у лиц с ПТСР латентный период негативности рассогласования (MMN) при предъявлении негативного видеоряда и амплитуда MMN при предъявлении нейтрального видеоряда были выше, чем у участников контрольной группы (табл. 3).

Из числа изученных показателей ЭЭГ выбраны 8 переменных — независимых предикторов ПТСР: латентный период компонента N100, амплитуда и латентный период компонента P200 на девиантный стимул, амплитуда и латентный период негативности рассогласования при предъявлении нейтрального и негативного видеоряда в различных отведениях (табл. 4).

Классификация предсказываемых состояний с использованием многофакторной модели проведена на данных 16 участников с ПТСР и 21 участника из группы контроля, для которых были известны данные всех независимых предикторов, включенных в модель (у двух человек в группе ПТСР и одного — в контрольной группе данные для некоторых показателей отсутствовали по причине удаления артефактных каналов). Точность классификации составила 86% (правильно классифицированы 32 состояния из 37 наблюдений). Результаты классификации приведены в табл. 5.

Высокий процент верных отнесений доказывает, что выбранный дизайн исследования позволяет выявить особенности процессов обработки информации у лиц с ПТСР. Данная экспериментальная схема с указанными предикторами может быть использована в качестве основы для диагностической модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевые результаты

Исследование, включающее различные парадигмы регистрации слуховых вызванных потенциалов, выявило особенности лиц с ПТСР в активной парадигме: наиболее выраженные изменения обнаружены по параметрам компонента N100 — у лиц с ПТСР снижена амплитуда и укорочен латентный период на девиантный стимул в сравнении со стандартным. Компонент P200 у лиц с ПТСР отличается увеличенной амплитудой и латентным периодом на девиантный стимул, сниженной амплитудой на стандартный стимул. Не было выявлено значимых различий в показателях компонента P300. В пассивной парадигме обнаружено, что в группе лиц с ПТСР латентный период негативности рассогласования при предъявлении негативного видеоряда и амплитуда при предъявлении нейтрального видеоряда были выше, чем у участников контрольной группы.

Ограничения исследования

Ключевым ограничением исследования является небольшой размер выборки. В этой связи можно констатировать малую информативность отсутствия статистически значимых различий сравниваемых групп по некоторым показателям, в частности по показателю компонента P300 — велика вероятность ошибки второго рода. Кроме того, известно, что в малых выборках роль случайных факторов,

Таблица 1. Показатели вызванных потенциалов на девиантный стимул у лиц с ПТСР в сравнении со значениями в контрольной группе [медиана (нижний квартиль; верхний квартиль) (количество человек)]

| Компонент | Отведение | ПТСР | Контроль | Z | p |
|------------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------|--------|-------|
| Латентный период (мс) | | | | | |
| N100 | P3 | 134 (112; 138) (n=17) | 108 (102; 116) (n=22) | 2,549 | 0,011 |
| | P4 | 124 (112; 137) (n=16) | 108 (100; 116) (n=22) | 2,453 | 0,014 |
| | Pz | 127 (104; 158) (n=16) | 109 (98; 118) (n=22) | 1,774 | 0,076 |
| | C3 | 132 (117; 140) (n=17) | 112 (110; 118) (n=21) | 2,361 | 0,018 |
| | C4 | 125 (116; 132) (n=16) | 112 (106; 122) (n=22) | 2,407 | 0,016 |
| | Cz | 128 (118; 136) (n=17) | 110 (104; 116) (n=21) | 2,143 | 0,032 |
| | F3 | 132 (116; 142) (n=17) | 116 (112; 124) (n=22) | 1,644 | 0,100 |
| | F4 | 130 (118; 134) (n=17) | 113 (108; 126) (n=22) | 1,784 | 0,074 |
| P200 | Fz | 131 (115; 140) (n=18) | 116 (110; 126) (n=22) | 1,463 | 0,143 |
| | P3 | 184 (162; 202) (n=17) | 163 (152; 184) (n=22) | 1,246 | 0,213 |
| | P4 | 184 (152; 189) (n=16) | 162 (152; 176) (n=22) | 1,012 | 0,312 |
| | Pz | 187 (163; 197) (n=16) | 163 (148; 180) (n=22) | 1,567 | 0,117 |
| | C3 | 193 (173; 202) (n=17) | 166 (156; 184) (n=21) | 2,883 | 0,004 |
| | C4 | 183 (171; 189) (n=16) | 166 (158; 180) (n=22) | 1,839 | 0,066 |
| | Cz | 178 (167; 189) (n=17) | 156 (148; 172) (n=21) | 2,820 | 0,005 |
| | F3 | 190 (176; 200) (n=17) | 176 (160; 190) (n=22) | 1,673 | 0,094 |
| P300 | F4 | 182 (172; 200) (n=17) | 177 (160; 200) (n=22) | 0,821 | 0,411 |
| | Fz | 193 (178; 204) (n=18) | 172 (156; 188) (n=22) | 2,484 | 0,013 |
| | P3 | 334 (310; 366) (n=17) | 340 (320; 354) (n=22) | -0,088 | 0,930 |
| | P4 | 348 (313; 363) (n=16) | 334 (326; 376) (n=22) | 0,169 | 0,866 |
| | Pz | 340 (311; 362) (n=16) | 330 (322; 346) (n=22) | 0,981 | 0,327 |
| | C3 | 332 (310; 360) (n=17) | 334 (316; 342) (n=21) | 0,107 | 0,915 |
| | C4 | 336 (320; 359) (n=16) | 330 (312; 354) (n=22) | 0,322 | 0,748 |
| | Cz | 338 (320; 362) (n=17) | 330 (308; 342) (n=21) | 0,881 | 0,378 |
| Амплитуда (мкВ) | | | | | |
| N100 | F3 | 330 (320; 354) (n=17) | 336 (322; 350) (n=22) | 0,147 | 0,883 |
| | F4 | 338 (320; 356) (n=17) | 330 (314; 344) (n=22) | 0,935 | 0,350 |
| | Fz | 349 (322; 361) (n=18) | 335 (318; 342) (n=22) | 1,390 | 0,165 |
| | P3 | 5,04 (3,61; 6,82) (n=17) | 3,60 (1,59; 6,26) (n=22) | 1,742 | 0,082 |
| | P4 | 5,12 (2,08; 6,18) (n=16) | 4,54 (2,50; 5,93) (n=22) | 0,169 | 0,866 |
| | Pz | 5,12 (2,58; 6,16) (n=16) | 2,87 (1,30; 5,30) (n=22) | 1,478 | 0,139 |
| | C3 | 4,73 (2,81; 6,82) (n=17) | 5,50 (3,26; 6,93) (n=21) | -0,628 | 0,530 |
| | C4 | 6,15 (2,43; 7,74) (n=16) | 5,93 (3,27; 7,47) (n=22) | -0,337 | 0,736 |
| P200 | Cz | 6,99 (2,60; 9,12) (n=17) | 6,16 (4,45; 7,60) (n=21) | 0,123 | 0,902 |
| | F3 | 3,70 (2,89; 6,99) (n=17) | 5,22 (3,79; 6,46) (n=22) | -0,587 | 0,557 |
| | F4 | 5,00 (3,21; 7,79) (n=17) | 6,42 (3,89; 7,79) (n=22) | -0,666 | 0,506 |
| | Fz | 5,15 (3,40; 7,09) (n=18) | 5,54 (2,87; 8,23) (n=22) | -0,414 | 0,679 |
| | P3 | 2,73 (2,20; 3,44) (n=17) | 1,63 (0,87; 3,56) (n=22) | 1,303 | 0,193 |
| | P4 | 2,49 (0,84; 3,22) (n=16) | 1,89 (0,67; 2,70) (n=22) | 0,567 | 0,571 |
| | Pz | 2,44 (1,45; 3,51) (n=16) | 1,82 (0,84; 3,36) (n=22) | 0,902 | 0,367 |
| | C3 | 2,38 (1,59; 4,29) (n=17) | 1,70 (0,40; 2,90) (n=21) | 1,390 | 0,165 |
| P300 | C4 | 3,20 (1,68; 4,21) (n=16) | 1,48 (0,91; 2,60) (n=22) | 2,728 | 0,006 |
| | Cz | 3,24 (2,19; 5,89) (n=17) | 2,57 (1,65; 3,68) (n=21) | 1,502 | 0,133 |
| | F3 | 2,66 (1,84; 4,61) (n=17) | 1,53 (0,66; 3,93) (n=22) | 1,894 | 0,058 |
| | F4 | 3,72 (2,02; 4,73) (n=17) | 2,13 (0,87; 3,27) (n=22) | 1,898 | 0,058 |
| | Fz | 4,14 (2,88; 5,17) (n=18) | 1,63 (0,65; 3,92) (n=22) | 2,927 | 0,003 |
| | P3 | 7,21 (5,88; 8,87) (n=17) | 7,98 (4,99; 10,07) (n=22) | -0,878 | 0,380 |
| | P4 | 6,82 (4,88; 8,76) (n=16) | 7,40 (5,53; 11,46) (n=22) | -0,674 | 0,500 |
| | Pz | 7,4 (5,98; 9,41) (n=16) | 8,40 (5,81; 11,82) (n=22) | -0,887 | 0,375 |
| P300 | C3 | 7,55 (5,03; 9,20) (n=17) | 6,31 (4,78; 10,35) (n=21) | -0,207 | 0,836 |
| | C4 | 7,15 (4,80; 9,51) (n=16) | 7,01 (5,06; 9,34) (n=22) | -0,092 | 0,927 |
| | Cz | 8,39 (6,33; 11,14) (n=17) | 7,43 (5,22; 10,84) (n=21) | 0,602 | 0,547 |
| | F3 | 6,34 (4,52; 8,44) (n=17) | 6,09 (4,69; 8,89) (n=22) | -0,198 | 0,843 |
| | F4 | 6,57 (3,87; 8,50) (n=17) | 6,90 (4,54; 8,88) (n=22) | -0,227 | 0,821 |
| | Fz | 8,46 (5,86; 9,87) (n=18) | 7,94 (6,18; 10,83) (n=22) | -0,237 | 0,813 |

Примечание: Описание выполнено с указанием медианы (Q1; Q3). P, C, F — теменное, центральное и фронтальное расположение электродов; (F3, C3, P3) — количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария, (F4, C4, P4) — правого полушария, (Fz, Cz, Pz) — центральных электродов.

Таблица 2. Показатели вызванных потенциалов на стандартный стимул у лиц с ПТСР в сравнении со значениями в контрольной группе

| Компонент | Отведение | ПТСР | Контроль | Z | p |
|------------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|--------|-------|
| Латентный период (мс) | | | | | |
| N100 | P3 | 120 (108; 128) (n=17) | 116 (110; 122) (n=22) | 0,609 | 0,543 |
| | P4 | 120 (102; 124) (n=16) | 114 (102; 120) (n=22) | 0,939 | 0,347 |
| | Pz | 122 (103; 127) (n=16) | 115 (108; 122) (n=22) | 0,828 | 0,408 |
| | C3 | 119 (111; 129) (n=17) | 116 (112; 124) (n=21) | 0,429 | 0,668 |
| | C4 | 120 (112; 124) (n=16) | 116 (110; 120) (n=22) | 0,828 | 0,408 |
| | Cz | 122 (112; 126) (n=17) | 116 (110; 120) (n=21) | 1,218 | 0,223 |
| | F3 | 120 (112; 128) (n=17) | 116 (112; 122) (n=22) | 0,680 | 0,497 |
| | F4 | 118 (114; 124) (n=17) | 116 (108; 124) (n=22) | 0,722 | 0,470 |
| | Fz | 122 (114; 126) (n=18) | 118 (114; 124) (n=22) | 0,665 | 0,506 |
| P200 | P3 | 188 (182; 206) (n=17) | 192 (180; 204) (n=22) | -0,949 | 0,343 |
| | P4 | 186 (172; 192) (n=16) | 182 (168; 216) (n=22) | -0,381 | 0,703 |
| | Pz | 186 (181; 204) (n=16) | 192 (180; 222) (n=21) | -0,889 | 0,374 |
| | C3 | 185 (178; 194) (n=17) | 187 (180; 204) (n=21) | -0,695 | 0,487 |
| | C4 | 187 (171; 199) (n=16) | 183 (176; 194) (n=22) | -0,191 | 0,849 |
| | Cz | 186 (176; 198) (n=17) | 184 (176; 194) (n=21) | -0,042 | 0,966 |
| | F3 | 184 (176; 192) (n=17) | 182 (174; 204) (n=22) | -0,269 | 0,788 |
| | F4 | 174 (168; 198) (n=17) | 174 (170; 192) (n=22) | -0,368 | 0,713 |
| | Fz | 180 (172; 192) (n=18) | 177 (170; 196) (n=22) | 0,429 | 0,668 |
| P300 | P3 | 282 (270; 296) (n=17) | 277 (264; 294) (n=22) | 0,326 | 0,745 |
| | P4 | 282 (264; 288) (n=16) | 280 (262; 300) (n=22) | -0,558 | 0,577 |
| | Pz | 284 (267; 298) (n=16) | 284 (264; 308) (n=22) | -0,177 | 0,859 |
| | C3 | 285 (269; 303) (n=17) | 287 (270; 310) (n=21) | 0,015 | 0,988 |
| | C4 | 286 (270; 299) (n=16) | 278 (266; 294) (n=22) | 0,506 | 0,613 |
| | Cz | 290 (274; 304) (n=17) | 277 (268; 294) (n=21) | 0,552 | 0,581 |
| | F3 | 298 (280; 326) (n=17) | 282 (274; 308) (n=22) | 0,763 | 0,445 |
| | F4 | 292 (268; 310) (n=17) | 286 (270; 320) (n=22) | -0,227 | 0,821 |
| | Fz | 298 (285; 327) (n=18) | 288 (272; 314) (n=22) | 0,990 | 0,322 |
| Амплитуда (мкВ) | | | | | |
| N100 | P3 | 3,85 (2,42; 4,72) (n=17) | 4,34 (3,10; 5,49) (n=22) | -1,147 | 0,251 |
| | P4 | 3,40 (1,95; 4,71) (n=16) | 3,97 (3,02; 4,90) (n=22) | -1,453 | 0,146 |
| | Pz | 3,41 (1,73; 6,10) (n=16) | 4,40 (3,24; 5,30) (n=22) | -1,123 | 0,261 |
| | C3 | 4,08 (2,72; 6,37) (n=17) | 5,14 (4,46; 7,73) (n=21) | -1,360 | 0,174 |
| | C4 | 4,26 (3,08; 6,98) (n=16) | 5,49 (4,35; 6,82) (n=22) | -1,410 | 0,158 |
| | Cz | 5,29 (3,36; 7,55) (n=17) | 5,51 (4,04; 7,44) (n=21) | -0,765 | 0,444 |
| | F3 | 3,65 (2,34; 5,51) (n=17) | 5,13 (4,10; 7,17) (n=22) | -1,855 | 0,064 |
| | F4 | 3,60 (2,32; 8,35) (n=17) | 5,93 (4,11; 7,42) (n=22) | -1,301 | 0,193 |
| | Fz | 3,85 (2,42; 4,72) (n=18) | 4,34 (3,10; 5,49) (n=22) | -1,147 | 0,251 |
| P200 | P3 | 1,26 (0,77; 1,99) (n=17) | 1,99 (0,93; 3,15) (n=22) | -1,473 | 0,141 |
| | P4 | 1,68 (0,86; 2,28) (n=16) | 1,52 (0,62; 2,66) (n=22) | -0,061 | 0,951 |
| | Pz | 1,55 (0,91; 2,26) (n=16) | 2,01 (0,96; 3,06) (n=22) | -0,659 | 0,510 |
| | C3 | 1,17 (0,50; 1,94) (n=17) | 1,90 (0,49; 3,41) (n=21) | -1,138 | 0,255 |
| | C4 | 1,28 (0,77; 2,05) (n=16) | 2,00 (1,10; 2,98) (n=22) | -1,544 | 0,123 |
| | Cz | 1,65 (1,00; 2,73) (n=17) | 2,42 (0,65; 3,86) (n=21) | -0,991 | 0,322 |
| | F3 | 1,30 (0,64; 2,10) (n=17) | 1,55 (0,96; 3,31) (n=22) | -1,416 | 0,157 |
| | F4 | 1,21 (0,88; 1,91) (n=17) | 2,09 (1,34; 2,85) (n=22) | -2,068 | 0,039 |
| | Fz | 1,27 (0,61; 2,34) (n=18) | 2,22 (0,99; 3,24) (n=22) | -1,744 | 0,081 |
| P300 | P3 | 3,02 (1,54; 3,56) (n=17) | 2,63 (1,90; 4,34) (n=22) | -0,156 | 0,876 |
| | P4 | 2,72 (1,80; 3,60) (n=16) | 2,50 (1,83; 3,25) (n=22) | 0,382 | 0,703 |
| | Pz | 2,77 (1,95; 4,22) (n=16) | 2,69 (1,94; 4,83) (n=22) | -0,325 | 0,745 |
| | C3 | 2,67 (1,74; 3,94) (n=17) | 2,93 (1,91; 4,43) (n=21) | -0,443 | 0,657 |
| | C4 | 2,38 (1,58; 3,90) (n=16) | 3,07 (2,00; 3,81) (n=22) | -0,353 | 0,724 |
| | Cz | 2,27 (1,50; 4,78) (n=17) | 3,09 (2,05; 4,04) (n=21) | -0,496 | 0,620 |
| | F3 | 2,04 (1,57; 3,25) (n=17) | 2,76 (1,87; 4,08) (n=22) | -0,705 | 0,481 |
| | F4 | 1,94 (1,31; 2,76) (n=17) | 2,62 (1,59; 3,53) (n=22) | -0,595 | 0,552 |
| | Fz | 2,02 (1,61; 3,56) (n=18) | 2,99 (1,76; 4,57) (n=22) | -1,404 | 0,160 |

Примечание: Описание выполнено с указанием медианы (Q1; Q3). P, C, F — теменное, центральное и фронтальное расположение электродов; (F3, C3, P3) — количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария, (F4, C4, P4) — правого полушария, (Fz, Cz, Pz) — центральных электродов.

Таблица 3. Показатели негативности рассогласования у лиц с ПТСР в сравнении со значениями в контрольной группе

| Компонент | Отведение | ПТСР | Контроль | Z | P |
|------------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|--------|-------|
| Латентный период (мс) | | | | | |
| Нейтральный видеоряд | P3 | 189 (157; 220) (n=16) | 169 (158; 211) (n=20) | 0,446 | 0,656 |
| | P4 | 189 (171; 209) (n=16) | 174 (158; 212) (n=21) | 0,644 | 0,520 |
| | Pz | 187 (165; 215) (n=16) | 173 (160; 230) (n=20) | 0,350 | 0,726 |
| | C3 | 178 (160; 212) (n=16) | 176 (162; 248) (n=19) | -0,116 | 0,908 |
| | C4 | 181 (162; 199) (n=16) | 168 (150; 178) (n=22) | 1,176 | 0,240 |
| | Cz | 186 (169; 192) (n=16) | 172 (160; 238) (n=20) | 0,927 | 0,354 |
| | F3 | 204 (171; 227) (n=16) | 163 (158; 184) (n=20) | 1,719 | 0,086 |
| | F4 | 192 (165; 226) (n=16) | 169 (157; 212) (n=22) | 0,939 | 0,348 |
| | Fz | 176 (155; 229) (n=16) | 174 (160; 244) (n=19) | -0,497 | 0,619 |
| Негативный видеоряд | P3 | 188 (174; 236) (n=15) | 170 (154; 183) (n=20) | 2,136 | 0,033 |
| | P4 | 184 (174; 240) (n=15) | 169 (154; 201) (n=21) | 1,718 | 0,086 |
| | Pz | 178 (160; 186) (n=15) | 174 (158; 186) (n=22) | 0,274 | 0,784 |
| | C3 | 178 (158; 220) (n=15) | 171 (159; 180) (n=19) | 1,212 | 0,225 |
| | C4 | 178 (162; 186) (n=16) | 164 (154; 181) (n=22) | 1,140 | 0,254 |
| | Cz | 178 (168; 184) (n=16) | 168 (159; 183) (n=21) | 1,126 | 0,260 |
| | F3 | 178 (162; 182) (n=15) | 172 (163; 180) (n=22) | 0,505 | 0,613 |
| | F4 | 176 (162; 182) (n=15) | 168 (157; 176) (n=22) | 0,852 | 0,394 |
| | Fz | 176 (164; 182) (n=16) | 169 (162; 185) (n=20) | 0,548 | 0,583 |
| Амплитуда (мкВ) | | | | | |
| Нейтральный видеоряд | P3 | 2,64 (1,47; 5,36) (n=16) | 2,64 (1,10; 3,54) (n=20) | 0,891 | 0,373 |
| | P4 | 3,32 (2,17; 4,63) (n=16) | 2,13 (1,61; 2,64) (n=21) | 1,931 | 0,053 |
| | Pz | 3,48 (2,17; 5,17) (n=16) | 2,61 (0,70; 3,40) (n=20) | 1,608 | 0,108 |
| | C3 | 4,30 (2,55; 5,72) (n=16) | 2,35 (0,91; 4,69) (n=19) | 1,490 | 0,136 |
| | C4 | 3,63 (2,36; 4,83) (n=16) | 2,99 (1,60; 4,39) (n=22) | 1,043 | 0,297 |
| | Cz | 3,75 (2,18; 5,15) (n=16) | 4,13 (2,25; 5,21) (n=20) | 0,099 | 0,921 |
| | F3 | 4,69 (3,45; 6,50) (n=16) | 3,56 (1,23; 5,05) (n=20) | 2,006 | 0,045 |
| | F4 | 3,74 (2,38; 6,22) (n=16) | 3,40 (1,60; 4,82) (n=22) | 1,114 | 0,265 |
| | Fz | 5,86 (3,92; 7,99) (n=16) | 3,26 (1,31; 5,43) (n=19) | 2,980 | 0,003 |
| Негативный видеоряд | P3 | 1,38 (0,60; 3,15) (n=15) | 2,07 (0,58; 3,33) (n=20) | -0,202 | 0,840 |
| | P4 | 2,12 (1,10; 3,45) (n=15) | 1,97 (0,78; 2,74) (n=21) | 0,058 | 0,954 |
| | Pz | 2,84 (1,72; 4,35) (n=15) | 2,21 (1,27; 3,20) (n=22) | 1,472 | 0,141 |
| | C3 | 3,05 (1,92; 6,10) (n=15) | 2,53 (1,24; 3,81) (n=19) | 1,184 | 0,237 |
| | C4 | 2,85 (0,54; 4,16) (n=16) | 1,59 (0,82; 3,21) (n=22) | 0,606 | 0,544 |
| | Cz | 2,38 (1,72; 4,70) (n=16) | 2,42 (1,13; 4,38) (n=21) | 0,419 | 0,676 |
| | F3 | 4,10 (1,54; 7,02) (n=15) | 2,56 (1,85; 4,77) (n=22) | 1,328 | 0,184 |
| | F4 | 2,93 (1,88; 4,80) (n=15) | 2,72 (1,49; 4,80) (n=22) | 0,318 | 0,751 |
| | Fz | 4,57 (1,80; 5,63) (n=16) | 3,29 (1,86; 5,02) (n=20) | 0,346 | 0,729 |

Примечание: Описание выполнено с указанием медианы (Q1; Q3). P, C, F — теменное, центральное и фронтальное расположение электродов; (F3, C3, P3) — количественные показатели вызванных потенциалов по электродам левого полушария, (F4, C4, P4) — правого полушария, (Fz, Cz, Pz) — центральных электродов. Нейтральный видеоряд — изображения природы, негативный видеоряд — фотографии боевых действий.

Таблица 4. Независимые предикторы ПТСР: модель бинарной логистической регрессии

| Показатель | Отведение | B | Стандартная ошибка | Вальд-тест | P |
|---|-----------|---------|--------------------|------------|-------|
| Латентный период N100 | P3 | 0,027 | 0,036 | 0,569 | 0,451 |
| Латентный период N100 | P4 | -0,033 | 0,073 | 0,203 | 0,653 |
| Латентный период P200 | P3 | -0,037 | 0,025 | 2,126 | 0,145 |
| Латентный период N100 | C3 | 0,058 | 0,074 | 0,625 | 0,429 |
| Амплитуда P200 | P4 | -0,185 | 0,318 | 0,340 | 0,560 |
| Амплитуда P200 | Fz | 0,492 | 0,306 | 2,586 | 0,108 |
| Латентный период MMN, негативный видеоряд | C4 | 0,175 | 0,140 | 1,555 | 0,212 |
| Амплитуда MMN, нейтральный видеоряд | Fz | -0,081 | 0,100 | 0,663 | 0,415 |
| Константа | - | -12,348 | 5,561 | 4,930 | 0,026 |

Примечание: Статистические характеристики модели: логарифмическое значение правдоподобия регрессионной модели 32,580, R-квадрат Нэйджелкерка — 72,5%.

Таблица 5. Классификационная таблица модели бинарной логистической регрессии для диагностики ПТСР

| Наблюдаемое состояние | Предсказанные состояния | | Правильная классификация, % |
|-----------------------|-------------------------|------|-----------------------------|
| | Контроль | ПТСР | |
| Контроль, абс. | 19 | 2 | 91 |
| ПТСР, абс. | 3 | 13 | 81 |

Примечание: Статистические характеристики дискриминантной модели: хи-квадрат 18,036, $p=0,021$.

влияющих на выявление различий/связей, выше, чем в исследованиях с достаточным размером выборки. Использование в качестве контроля психически здоровых лиц также является важным ограничением исследования. Однако такой тип исследований составляет значительную часть исследований ПТСР вследствие участия в боевых действиях [1, 9, 45].

Еще одним важным ограничением настоящего исследования является отсутствие групп сравнения (лица с депрессией, генерализованным тревожным расстройством), позволяющих оценить чувствительность предлагаемой экспериментальной схемы. Более того, представляется актуальным тестирование диагностической модели на примере лиц, принимавших участие в боевых действиях, но не имеющих клинических симптомов ПТСР.

Валидация модели в таких группах является необходимым условием ее клинического применения.

Применение дисперсионного анализа ANOVA для данных ЭЭГ основано на допущении о нормальности распределения показателей с учетом природы сигнала. Однако применение параметрических методов статистики к данным со скошенным распределением является ограничением результатов исследования, так как дискриминантная функция в данном случае отражает свойства конкретной выборки, но не генеральной совокупности [36].

Интерпретация основного результата исследования

Выявлены различия, указывающие на нарушение ранних компонентов слуховых вызванных потенциалов у лиц с ПТСР. Удлинение латентного периода компонента N100 на девиантный стимул, согласно современным данным, связано с выраженностью когнитивных нарушений у больных с ПТСР [37, 38, 39], с риском психотической симптоматики [40], количеством субконтурных воздействий на мозг [41] и может быть обусловлено ими вследствие участия в боевых действиях. Увеличение амплитуды компонента P200, обнаруженное нами у больных с ПТСР, наблюдается при синдроме

дефицита внимания и гиперактивности, отражает недостаточность механизмов торможения [42], а удлинённый латентный период P200 свидетельствует о нарушении распознавания стимулов [43]. Однако не было выявлено различий в показателях компонента P300, отражающего эффективность внимания, психомоторных функций, сохранность способности к планированию и контролю целенаправленного поведения [24]. Возможно, отсутствие различий в компоненте P300 связано с динамикой заболевания: симптоматика ПТСР после прекращения участия в боевых действиях может усиливаться, снижение амплитуды и увеличение латентности связано с ухудшением в симптоматике и наоборот [22]. Средняя длительность после окончания участия в боевых действиях в группе исследования составила 50 суток, возможно изменение поздних этапов вызванных потенциалов в более отдалённом периоде. При разработке диагностической модели на основе показателей необходимо учитывать фактор длительности периода после травмы.

Внимание обращает малое количество значимых различий в показателях при предъявлении видеоряда, связанного с травмой. Недавний метаанализ, в котором сравнивались результаты исследований в аффективных и нейтральных парадигмах, показал, что в присутствии угрожающих стимулов у лиц с ПТСР увеличиваются ресурсы (увеличение амплитуды ранних компонентов), но проявляются нарушения обновления рабочей памяти (удлинение латентности и снижение амплитуды P300) при наличии неаффективной информации. Однако в обзор включены все типы ПТСР, и аффективная стимуляция в большинстве исследований включала изображения (лица с эмоциями), не связанные с травмой [45]. Малое количество различий, возможно, требует корректировки дизайна.

Выявленные в пилотном исследовании отличия компонентов слуховых вызванных потенциалов при использовании в качестве предикторов в модели классификации показывают высокую точность (87%: чувствительность — 81%, специфичность — 91%). Использование показателей, полученных в трех

различных парадигмах предъявления стимулов (активной, пассивной с предъявлением видеорядов: с содержанием, связанным с травматическим событием и не связанным) позволяет расширить возможности диагностики методом слуховых вызванных потенциалов.

Обобщаемость

Показатели ВП в большой степени зависят от характеристик усилителя, программного обеспечения и настроек обследования. Для использования показателей ВП в качестве биомаркеров необходимо набирать контрольную группу на том же усилителе, в одних условиях, с идентичными настройками и характеристиками стимулов.

Данное пилотное исследование позволило определить мишени диагностической модели, однако не обладает достаточной мощностью для использования в качестве готового диагностического инструмента в силу указанных ограничений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциальными нейрофизиологическими маркерами ПТСР вследствие участия в боевых действиях в период до 120 дней после прекращения участия являются амплитуда и латентный период ранних компонентов слуховых вызванных потенциалов (N100 и P200), амплитуда феномена негативности рассогласования (MMN). Диагностическая модель с использованием комплекса показателей в различных парадигмах предъявления стимулов может являться инструментальным методом для диагностики ПТСР.

История публикации

Поступила: 12.02.2024

Принята: 19.06.2024

Опубликована онлайн: 25.06.2024

Вклад авторов: К.Ю. Телешева — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание рукописи; В.И. Савенкова, И.О. Морозова, А.Г. Очнева, А.И. Зельцер, Д.С. Андреюк, А.М. Резник, В.Н. Мухин, Г.Г. Мелконян, К.А. Лыткина — клиническая диагностика, отбор и включение пациентов в исследование, регистрация ЭЭГ; А.А. Митрофанов — анализ записей ЭЭГ; А.Ю. Морозова, Г.П. Костюк — разработка дизайна исследования, руководство проектом, определение концепции, постановка задач исследования, обсуждение

результатов и формулировка выводов; привлечение финансирования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование выполнено на средства гранта, полученного от АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (соглашение № 0903-7/23 от 22.05.2023 г.) на цели исследовательского проекта «Разработка методики комплексной диагностики психических расстройств, связанных с травмирующим стрессом».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Телешева К.Ю., Савенкова В.И., Морозова И.О., Очнева А.Г., Зельцер А.И., Андреюк Д.С., Резник А.М., Мухин В.Н., Мелконян Г.Г., Лыткина К.А., Митрофанов А.А., Морозова А.Ю. Потенциальные нейрофизиологические маркеры посттравматического стрессового расстройства у участников боевых действий: кросс-секционное диагностическое исследование // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №2. CP15512. doi: 10.17816/CP15512

Сведения об авторах

***Клавдия Юрьевна Телешева**, к.п.н., стар. н.с., лаборатория клинической нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ Пин им. В.П. Сербского» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-9320>.

E-mail: telesheva.k@serbsky.ru

Валерия Игоревна Савенкова, млад. н.с., отдел психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8381-5445>, WOS Research ID: 9273-2022, Scopus Author ID: 57224724283

Ирина Олеговна Морозова, врач-невролог, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2102-4111>, WOS Research ID: 0570-2023, Scopus Author ID: 58568315800

Александра Геннадьевна Очнева, млад. н.с., отдел шизофрении и других первично психотических расстройств, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-5503>, e-Library SPIN-code: 3120-8975

Ангелина Ильинична Зельцер, лаборант-исследователь, отдел психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2715-1523>, WOS Research ID: 6846-2023

Денис Сергеевич Андреюк, стар. н.с., научно-организационный отдел, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-5391>

Александр Михайлович Резник, к.м.н., вед. н.с., доцент отдела шизофрении и других первично психотических расстройств, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7076-5901>

Владимир Николаевич Мухин, врач-психиатр, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1616-5739>

Георгий Геннадьевич Мелконян, главный врач по терапевтической помощи, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7234-4185>, e-Library SPIN-code: 2423-0553

Каринэ Арнольдовна Лыткина, заместитель главного врача по терапевтической помощи, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3 ДЗМ»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9647-7492>, e-Library SPIN-code: 6276-1040

Андрей Алексеевич Митрофанов, н.с., лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>, WOS Research ID: 9080-2020, e-Library SPIN-code: 5300-2448

Анна Юрьевна Морозова, к.м.н., руководитель отдела шизофрении и других первично психотических расстройств, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»; руководитель лаборатории экспериментальной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ Пин им. В.П. Сербского» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-5299>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Butt M, Espinal E, Aupperle RL, et al. The electrical aftermath: Brain signals of posttraumatic stress disorder filtered through a clinical lens. *Front Psychiatry*. 2019;10:368. doi: 10.3389/fpsy.2019.00368
2. Post-traumatic stress disorder. In: Soldatkina VA, editor. Rostov-on-Don: Rostov State Medical University; 2015. 624 p. Russian.
3. Sukiasyan S. Posttraumatic or peritraumatic disorders: A diagnostic dilemma. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(3):3–13. doi: 10.21265/PSYPH.2022.69.67.001
4. Reznik AM, Kostyuk GP. Mental disorders in participants and veterans of military operations (conditions and mechanisms of development, clinical manifestations, approaches to psychiatric care, treatment). Moscow: "KDU", "Doborsvet"; 2023. 176 p. doi: 10.31453/kdu.ru.978-5-7913-1284-6-2023-176
5. Lytkin VM, Shamrey VK, Kostyuk GP. Concerning mental health problems of combatants. *Russian Journal of Psychiatry*. 2007;6:63–68.
6. Zukerman G, Pinhas M, Icht M. Hypervigilance or shutdown? Electrophysiological processing of trauma-unrelated aversive stimuli after traumatic life events. *Exp Brain Res*. 2023;241(4):1185–1197. doi: 10.1007/s00221-023-06578-w
7. Theodoratou M, Kougioumtzis GA, Yotsidi V, et al. Neuropsychological consequences of massive trauma: Implications and clinical interventions. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2128. doi: 10.3390/medicina59122128
8. Nicholson AA, Densmore M, Frewen PA, et al. The dissociative subtype of Posttraumatic stress disorder: Unique resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes. *Neuropsychopharmacol*. 2015;40(10):2317–2326. doi: 10.1038/npp.2015.79
9. Haris EM, Bryant RA, Williamson T, Korgaonkar MS. Functional connectivity of amygdala subnuclei in PTSD: A narrative review. *Mol Psychiatry*. 2023;28(9):3581–3594. doi: 10.1038/s41380-023-02291-w
10. Khanna MM, Badura-Brack AS, McDermott TJ, et al. Veterans with post-traumatic stress disorder exhibit altered emotional processing and attentional control during an emotional Stroop task. *Psychol Med*. 2017;47(11):2017–2027. doi: 10.1017/S0033291717000460
11. Volodarskaya AA, Lobachev AV, Marchenko AA, Habarov IJ. Prospects of using event-related potentials in medical examination of military mental disorders. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023;(2):75–88. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-75-88
12. Morris DJ, Steinmetzger K, Tøndering J. Auditory event-related responses to diphthongs in different attention conditions. *Neurosci Lett*. 2016;626:158–163. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.002
13. Zweerings J, Sarkheil P, Keller M, et al. Rt-fMRI neurofeedbackguided cognitive reappraisal training modulates amygdala responsivity in posttraumatic stress disorder. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102483. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102483
14. Adenauer H, Pinösch S, Catani C, et al. Early processing of threat cues in posttraumatic stress disorder-evidence for a cortical vigilance-avoidance reaction. *Biol Psychiatry*. 2010;68(5):451–458. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.015
15. Zukerman G, Fostick L, Ben-Itzhak E. Early automatic hyperarousal in response to neutral novel auditory stimuli among trauma-exposed individuals with and without PTSD: An ERP study. *Psychophysiology*. 2018;55(11):e13217. doi: 10.1111/psyp.13217
16. Löw A, Frey JD, Gorzka R, et al. Multifeature mismatch negativity in patients with posttraumatic stress disorder. *Clin EEG Neurosci*. 2019;50(3):147–153. doi: 10.1177/1550059418814976
17. Marquardt CA, Pokorny VJ, Kang SS, et al. Posttraumatic stress symptom dimensions and brain responses to startling auditory stimuli in combat veterans. *J Abnorm Psychol*;130(5):455–467. doi: 10.1037/abn0000552
18. Felmingham KL, Stewart LF, Kemp AH, Carr AR. The impact of high trait social anxiety on neural processing of facial emotion expressions in females. *Biol Psychol*. 2016;117:179–186. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.04.001
19. Wang HY, Li LZ, Chang Y, et al. Impaired implicit emotion regulation in patients with panic disorder: An event-related potential study on affect labeling. *World J Psychiatry*. 2024;14(2):234–244. doi: 10.5498/wjp.v14.i2.234
20. Barkar AA, Markina LD. Cognitive evoked potentials, as additional criterion in the estimation of functional interhemispheric asymmetry. *Asymmetry*. 2019;13(2);17–23. doi: 10.25692/ASY.2019.13.2.003
21. Felmingham KL, Bryant RA, Kendall C, Gordon E. Event-related potential dysfunction in posttraumatic stress disorder: the role of numbing. *Psychiatry Res*. 2002;15;109(2):171–179. doi: 10.1016/S0165-1781(02)00003-3
22. Wang C, Rapp P, Darmon D, et al. Utility of P300 ERP in monitoring post-trauma mental health: A longitudinal study in military personnel returning from combat deployment. *J Psychiatr Res*. 2018;101:5–13. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.027
23. Kimura M, Ueda M, Takeda Y, et al. Aftermath of 3/11: earthquakes and involuntary attentional orienting to sudden ambient sounds. *Biol Psychol*. 2013;94(2):419–425. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.08.008
24. Shim M, Jin MJ, Im CH, Lee SH. Machine-learning-based classification between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder using P300 features. *Neuroimage Clin*. 2019;24:102001. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102001

25. Näätänen R, Kujala T, Winkler I. Auditory processing that leads to conscious perception: a unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology*. 2011;48(1):4–22. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01114.x
26. Menning H, Renz A, Seifert J, Maercker A. Reduced mismatch negativity in posttraumatic stress disorder: a compensatory mechanism for chronic hyperarousal? *Int J Psychophysiol*. 2008;68(1):27–34. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.12.003
27. Ge Y, Wu J, Sun X, Zhang K. Enhanced mismatch negativity in adolescents with posttraumatic stress disorder (PTSD). *Int J Psychophysiol*. 2011;79(2):231–235. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.10.012
28. Bangel KA, van Buschbach S, Smit DJA, et al. Aberrant brain response after auditory deviance in PTSD compared to trauma controls: An EEG study. *Sci Rep*. 2017;7(1):16596. doi: 10.1038/s41598-017-16669-8
29. Ioakeimidis V, Lennuyeux-Comnene L, Khachatoorian N, et al. Trait and State Anxiety Effects on Mismatch Negativity and Sensory Gating Event-Related Potentials. *Brain Sci*. 2023;13(10):1421. doi: 10.3390/brainsci13101421
30. Wang C, Costanzo ME, Rapp PE, et al. Identifying Electrophysiological Prodromes of Post-traumatic Stress Disorder: Results from a pilot study. *Front Psychiatry*. 2017;8:71. doi: 10.3389/fpsy.2017.00071
31. Yurtaev SS. The methodology of instrumental (psychophysiological) diagnostics of post-traumatic stress disorder. *Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches*. 2019;8(3A):81–90.
32. Quillivic R, Gayraud F, Auxéméry Y, et al. Interdisciplinary approach to identify language markers for post-traumatic stress disorder using machine learning and deep learning. *Sci Rep*. 2024;14(1):12468. doi: 10.1038/s41598-024-61557-7
33. Chernyavsky EA, Zelenina NV, Yusupov VV, Grigorov AV. The application of modern psychophysiological hardware and software complexes in prediction of resistance to combat psychological stress. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):277–282. doi: 10.17816/rmmar83952
34. Li Q, Coulson Theodorsen M, Konvalinka I, et al. Resting-state EEG functional connectivity predicts post-traumatic stress disorder subtypes in veterans. *J Neural Eng*. 2022;19(6). doi: 10.1088/1741-2552/ac9aaf
35. Eda TA, Fusun DM, Sakir G, et al. The effect of disease severity and chronic CPAP-therapy on cognitive functions and event related potentials in OSAS. *Idegyogy Sz*. 2023;30;76(3–4):129–139. doi: 10.18071/isz.76.0129
36. Miller LN, Simmons JG, Whittle S, et al. The impact of posttraumatic stress disorder on event-related potentials in affective and non-affective paradigms: A systematic review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;122:120–142. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.027
37. Mitrofanov A, Kichuk I, Rusalova M, et al. The development of the automated discriminant analysis of the EEG to Distinguish Two Classes. *Психология. Psychology. Journal of the Higher School of Economics*. 2020;17(2):223–249. doi: 10.17323/1813-8918-2020-2-223-249
38. Annanmaki T, Palmu K, Murros K, Partanen J. Altered N100-potential associates with working memory impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(10):1197–1203. doi: 10.1007/s00702-017-1758-z
39. Tarawneh HY, Mulders WHAM, Sohrabi HR, et al. Investigating auditory electrophysiological measures of participants with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of event-related potential studies. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(1):419–448. doi: 10.3233/JAD-210556
40. Wang B, Otten LJ, Schulze K, et al. Is auditory processing measured by the N100 an endophenotype for psychosis? A family study and a meta-analysis. *Psychol Med*. 2024;54(8):1559–1572. doi: 10.1017/S0033291723003409
41. Fickling SD, Smith AM, Stuart MJ, et al. Subconcussive brain vital signs changes predict head-impact exposure in ice hockey players. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab019. doi: 10.1093/braincomms/fcab019
42. Schramm M, Goregliad Fjaellingsdal T, Aslan B, et al. Electrophysiological evidence for increased auditory crossmodal activity in adult ADHD. *Front Neurosci*. 2023;17:1227767. doi: 10.3389/fnins.2023.1227767

Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля

Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: a scoping review

doi: 10.17816/CP15514

Обзор

**Mikhail Popov, Yuri Popov, Dmitry Kosterin,
Olga Lepik**

*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for
Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia*

**Михаил Попов, Юрий Попов, Дмитрий Костерин,
Ольга Лепик**

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Inflammatory hematological ratios (IHRs), such as neutrophil to lymphocyte, monocyte to lymphocyte, and platelet to lymphocyte ratios, are associated with mental disorders, symptoms severity, and the disease phase. Evidence from the studies in adult patients has been summarized in systematic reviews and meta-analyses. The results of the studies in adolescents remain poorly systematized.

AIM: To summarize the findings from the studies that investigated the relationship of IHRs with mental disorders in adolescent patients.

METHODS: This scoping review included studies of IHRs in patients aged 10–19 years with mental disorders (other than anorexia nervosa), published in English by December 31, 2023. The search for relevant papers was performed in MEDLINE. The studies were categorized into two groups: studies with external controls (healthy adolescents) and studies with internal controls (patients in different phases of mental disorder, with or without self-harm/suicidal behaviors).

RESULTS: A total of 11 studies were included in the review (all cross-sectional ones). The results of these studies demonstrate that 1) adolescents with mental disorders (major depressive disorder, psychotic disorders, obsessive-compulsive disorder, attention deficit hyperactivity disorder, substance use disorders) have higher IHR values than individuals of the same age without corresponding disorders (5 studies); 2) IHR values are positively correlated with the severity of psychopathological symptoms (1 study); 3) higher IHR values are associated with the phase of the mental disorder — manic episode in bipolar disorder (1 study) and exacerbation of psychosis in psychotic disorders (1 study); and 4) higher IHR values are associated with self-harm/suicidal behaviors — suicide attempts (1 study) and non-suicidal self-injury (1 study).

CONCLUSION: IHRs are associated with mental disorders in adolescents, and higher IHR values are associated with a more severe/acute clinical presentation (severity of symptoms, mania, acute psychosis, self-harm/suicidal behaviors). Further studies of higher methodological quality are needed to evaluate the diagnostic and prognostic value of IHRs as biomarkers of mental disorders in adolescence.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ), такие как нейтрофильно-лимфоцитарное, моноцитарно-лимфоцитарное, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, ассоциированы с психическими расстройствами, их тяжестью, фазой заболевания. Данные, полученные у взрослых пациентов, обобщены в систематических обзорах и метаанализах. Результаты подобных исследований у подростков не систематизированы.

ЦЕЛЬ: Обобщить результаты исследований, в которых изучали связь ГКВ с психическими расстройствами у пациентов подросткового возраста.

МЕТОДЫ: В обзор предметного поля включали исследования ГКВ у пациентов в возрасте 10–19 лет с психическими расстройствами (кроме нервной анорексии), результаты которых опубликованы на английском языке до 31 декабря 2023 года. Поиск потенциально релевантных работ проводили в базе данных MEDLINE. Отобранные работы анализировали, разделив их на 2 группы: исследования с внешним контролем (здоровые подростки) и исследования с внутренним контролем (пациенты с разной фазой психического расстройства, наличием/отсутствием аутоагрессивного поведения).

РЕЗУЛЬТАТЫ: В обзор включены результаты 11 кросс-секционных исследований. Анализ их результатов показал: 1) у подростков с психическими расстройствами (депрессия, психотические расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ) значения ГКВ выше, чем у их сверстников без соответствующих расстройств (5 исследований); 2) значения ГКВ положительно коррелируют с выраженностью психопатологических симптомов (1 исследование); 3) высокие значения ГКВ связаны с фазой психического расстройства — манией при биполярном аффективном расстройстве (1 исследование) и обострением психоза при психотических расстройствах (1 исследование); 4) высокие значения ГКВ связаны с аутоагрессивным поведением — суицидальными попытками (1 исследование) и несуицидальными самоповреждениями (1 исследование).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ГКВ связаны с психическими расстройствами у подростков, их тяжестью/остротой (выраженностью симптомов, фазой заболевания, наличием аутоагрессии). Для оценки диагностической и прогностической ценности ГКВ в качестве биомаркеров психических расстройств в подростковом возрасте необходимы дальнейшие исследования более высокого методологического качества.

Keywords: *inflammatory hematological ratios; systemic inflammation; mental disorders; adolescents; biomarkers*

Ключевые слова: *гематологические коэффициенты воспаления; системное воспаление; психические расстройства; подростки; биомаркеры*

ВВЕДЕНИЕ

Системное воспаление низкой интенсивности (low grade systemic inflammation) — это персистирующее состояние, характеризующееся субклинической активацией системных иммуновоспалительных процессов [1, 2]. Известно, что системное воспаление участвует в патогенезе сердечно-сосудистых [3], эндокринных [4], дерматологических [5], онкологических [6] и неврологических заболеваний [7]. Также известно об активации иммунных и воспалительных процессов при психических расстройствах: депрессии [8–10], шизофрении [8, 11, 12], тревожных расстройствах [13],

чему способствуют генетическая предрасположенность, психическая травма в детском возрасте, острый или хронический стресс, неправильное питание, изменения микробиома [1, 9, 14]. Системное воспаление, вероятно, оказывает модулирующее влияние на течение психических расстройств, определяя особенности и выраженность психопатологической симптоматики [15–17]. Показана связь системного воспаления с формированием терапевтической резистентности [18, 19]. Кроме того, системное воспаление может являться одним из общих патогенетических звеньев

психических расстройств и метаболического синдрома, опосредуя их частую коморбидность [20, 21].

В качестве биомаркеров системного воспаления при различных психических расстройствах, как правило, анализируют концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови [22, 23]. Более дешевыми и легкодоступными биомаркерами могут послужить гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ) (inflammatory hematological ratios), в частности нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR — neutrophil to lymphocyte ratio), моноцитарно-лимфоцитарное отношение (MLR — monocyte to lymphocyte ratio) и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (PLR — platelet to lymphocyte ratio) [24, 25]. Перечисленные индексы, характеризующие как врожденный, так и приобретенный иммунитет [26], изучены в качестве факторов риска и/или предикторов тяжести течения COVID-19 [27], онкологических [28], эндокринных [29], сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31].

Актуальность изучения ГКВ при психических расстройствах связана с участием соответствующих клеток иммунной системы в развитии ассоциированного с воспалением патологического процесса. Одной из причин уменьшения числа лимфоцитов относительно других клеток, в частности нейтрофилов, может являться повышение концентрации в крови катехоламинов, пролактина и кортизола, что наблюдают, например, при стрессе. Имеются данные, что моноциты могут проникать в ЦНС и усиливать нейровоспаление, что вкупе с возможным снижением числа лимфоцитов определяет интерес к соотношению этих клеток. Тромбоциты содержат провоспалительные факторы (металлопротеиназы, хемокины, цитокины и др.) и могут участвовать в повышении проницаемости ГЭБ и регуляции воспаления в ЦНС, что указывает на важность изучения их числа относительно других клеток, в частности лимфоцитов [32]. Повышение ГКВ обнаружено у пациентов с расстройствами шизофренического [33–35] и аффективного спектра [36, 37]. Исследования связи ГКВ с шизофренией обобщены в обзоре предметного поля, в который включены результаты 13 исследований преимущественно взрослых пациентов [38]. Вместе с тем актуальным является обобщение результатов исследований ГКВ у подростков. Именно в этом возрасте манифестируют многие психические расстройства,

приобретающие впоследствии хроническое, рецидивирующее течение [39, 40]. При этом многие психические нарушения в подростковом возрасте носят трансдиагностический характер [41], что определяет сложности их диагностики и прогнозирования течения [42–44].

Цель исследования — обобщить результаты исследований, в которых изучали связь ГКВ с психическими расстройствами у пациентов подросткового возраста. Сформулированы следующие исследовательские вопросы.

1. При каких психических расстройствах у подростков показатели ГКВ отличаются от таковых у здоровых сверстников? Проводилась ли оценка ГКВ в качестве диагностических биомаркеров психических расстройств в подростковом возрасте (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специфичности)?
2. Имеется ли связь ГКВ с клиническими характеристиками, отражающими тяжесть/остроту психических расстройств (выраженность симптомов, фаза заболевания, наличие аутоагрессивного поведения), а также ответом на терапию и компонентами метаболического синдрома? Проводилась ли оценка ГКВ в качестве прогностических биомаркеров в отношении указанных характеристик (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специфичности)?

МЕТОДЫ

Протокол и регистрация

Цель обзора, критерии соответствия и методы настоящего обзора предметного поля были определены в протоколе, доступ к которому может быть предоставлен по запросу в адрес автора, ответственного за переписку. Протокол в публичной базе данных не регистрировали. В ходе исследования (поиск, извлечение и анализ данных) изменения в протокол не вносили. Отклонений от протокола зафиксировано не было.

Критерии соответствия

Обзор включали оригинальные исследования, которые:

1. Проведены при участии подростков (в возрасте с 10 до 19 лет включительно) с психическими расстройствами;
2. Содержали оценку ГКВ в качестве исследуемого параметра;

3. Опубликованы на английском языке;
4. Опубликованы до 31 декабря 2023 года.

Не включали исследования:

1. Смешанных по возрасту выборок (дети младшего возраста и подростки, подростки и взрослые);
2. В которых оценивали ГКВ при нервной анорексии (этот критерий обоснован вероятным влиянием алиментарной дистрофии на активность иммуновоспалительных процессов) [45].

Источники информации

Поиск источников информации проводили в электронной базе данных MEDLINE (доступ через PubMed¹). Финальный поиск был произведен 16 января 2024 года.

Поиск

Для обнаружения потенциально релевантных источников применили поисковый запрос, который формировали следующим образом:

1. В соответствии с целью обзора выделили три основные понятия: ГКВ, подростковый возраст, психические расстройства;
2. Расширили эти понятия за счет синонимов;
3. Объединили ключевые слова при помощи логических операторов;
4. Сформулировали окончательный поисковый запрос в результате обсуждения и консенсуса всех авторов после пилотного поиска в электронной базе данных MEDLINE: (blood count parameters) OR (inflammatory ratios) OR (lymphocyte monocyte ratio) OR (platelet lymphocyte ratio) OR (systemic immune inflammation index) OR (monocyte-to-high-density lipoprotein ratio)) AND (adolescents) AND (mental disorders) OR (depression) OR (suicide) OR (schizophrenia) OR (bipolar disorder).

Поиск проводился одним из авторов (ОЛ).

Отбор источников

Отбор публикаций из числа потенциально релевантных источников осуществляли в три этапа:

- 1) Скрининг по названиям и аннотациям для исключения заведомо нерелевантных источников информации (например, исследования *in vitro*, исследования на лабораторных животных, исследования, включавшие только взрослых);

- 2) Извлечение полнотекстовых вариантов источников;
- 3) Анализ полных текстов извлеченных источников с использованием обозначенных выше критериев соответствия.

При соответствии критериям включения и при отсутствии критериев невключения исследования отбирали для включения в обзор независимо от их дизайна. Отбор источников проводился независимо двумя авторами (МП и ОЛ). Выявленные при сопоставлении расхождения исправляли посредством обсуждения и достижения консенсуса всеми авторами.

Процесс извлечения данных

Извлечение данных из отобранных публикаций проводили в соответствии с предварительно разработанной формой для сбора данных. Данные извлекались одним из авторов (ОЛ) с последующей перепроверкой другим автором (МП). Расхождения обсуждались всеми авторами. Все выявленные расхождения носили технический характер. Содержательных расхождений не было.

Данные

Извлекали следующие данные: авторы, год публикации, страна, дизайн исследования, диагнозы и диагностические критерии, возраст, размер выборки, распределение участников по полу, наличие/отсутствие терапии, условия проведения исследования (стационар, амбулаторное наблюдение), значения ГКВ (извлекали любые показатели — отношения, индексы, рассчитанные авторами оригинальных работ на основе данных гематологического анализа), статистическая значимость различий с контрольной группой. При наличии в исследовании здорового контроля извлекали данные не только пациентов, но и здоровых участников из контрольной группы.

Дополнительно извлекали результаты оценки связи ГКВ с тяжестью симптомов, фазой заболевания, наличием аутоагрессивного поведения, ответом на терапию, компонентами метаболического синдрома (индекс массы тела, окружность талии, артериальное давление, уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме крови, липидограмма), а также результаты ROC-анализа с пороговыми значениями ГКВ, чувствительностью и специфичностью (если эти данные содержались в источнике).

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Критическая оценка качества выбранных источников

Не проводилась.

Синтез результатов

Все релевантные публикации были проанализированы после их отнесения к одной из двух групп. К первой были отнесены исследования, в которых сравнивали значения ГКВ между подростками с наличием психического расстройства и здоровыми сверстниками (здоровый контроль). Во вторую группу включили исследования, в которых изучали связь ГКВ с клиническими переменными (такими как фаза заболевания, наличие аутоагрессивного поведения). Данные, извлеченные из публикаций каждой группы, были систематизированы в виде таблиц. Статистические методы для анализа данных не применяли.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор источников

Поисковый запрос позволил идентифицировать 490 публикаций. После просмотра названий статей и их аннотаций было исключено 465 работ как не соответствующих тематике обзора (на этом этапе причины исключения каждого источника не регистрировали). Из оставшихся одна публикация была исключена из рассмотрения в связи с недоступностью полного текста. Ознакомившись с полными текстами 24 статей, мы включили в обзор 11 публикаций [46–56]. Основная причина исключения из анализа — исследования не подходили по возрасту участников (рис. 1).

Характеристики источников

Отобранные для обзора статьи были опубликованы в период с 2018 по 2023 год. Все публикации включали исключительно оригинальные исследования. Географически шесть исследований были проведены в Турции [47–52], два — в Китае [53, 54], два — в Израиле [55, 56] и одно — в Словакии [46].

В шести исследованиях изучены данные подростков с аффективными расстройствами: по два исследования включали пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) [50, 52] и большим депрессивным расстройством (БДР) [51, 53], по одному — пациентов с аффективными эпизодами в рамках БАР/БДР [55], различными типами аффективных

расстройств [54], психотическими расстройствами [56], обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) [49], синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [47], расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (ПАВ) [48]. Еще в одном исследовании изучали две группы подростков: с расстройствами аутистического спектра (РАС) и с СДВГ [46]. Все включенные в обзор исследования были кросс-секционными. Характеристики исследований, включенных в обзор, а также их основные результаты представлены в табл. 1 и табл. 2. Формулировки дизайна исследований в таблицах указаны в соответствии с текстом соответствующих источников.

Результаты исследований, включенных в обзор

Сравнение подростков с психическими расстройствами со здоровыми сверстниками

Значения ГКВ у пациентов подросткового возраста с психической патологией и здоровых подростков сравнивали в семи [46–52] из одиннадцати исследований (см. табл. 1). В этих исследованиях более высокие значения NLR и PLR были обнаружены у подростков с СДВГ [47], расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [48], БДР [51] и ОКР [49]. В последнем исследовании значения NLR многократно (приблизительно в 100 раз) превышали его значения в других исследованиях, что может быть результатом технической ошибки, допущенной авторами оригинальной статьи (подробнее см. ниже, в разделе «Ограничения»). Статистически значимых различий значений ГКВ между пациентами и здоровыми индивидуумами не выявлено в исследованиях подростков с БАР [50, 52], а также в исследовании, включавшем две выборки — подростков с РАС и СДВГ [46].

Диагностическое значение ГКВ

Ни в одном из семи исследований, указанных выше, диагностическую ценность ГКВ не оценивали (расчеты пороговых значений, чувствительности и специфичности отсутствовали).

Связь ГКВ с выраженностью симптомов психических расстройств

Связь ГКВ с выраженностью психопатологических симптомов изучали в двух исследованиях [47, 51].

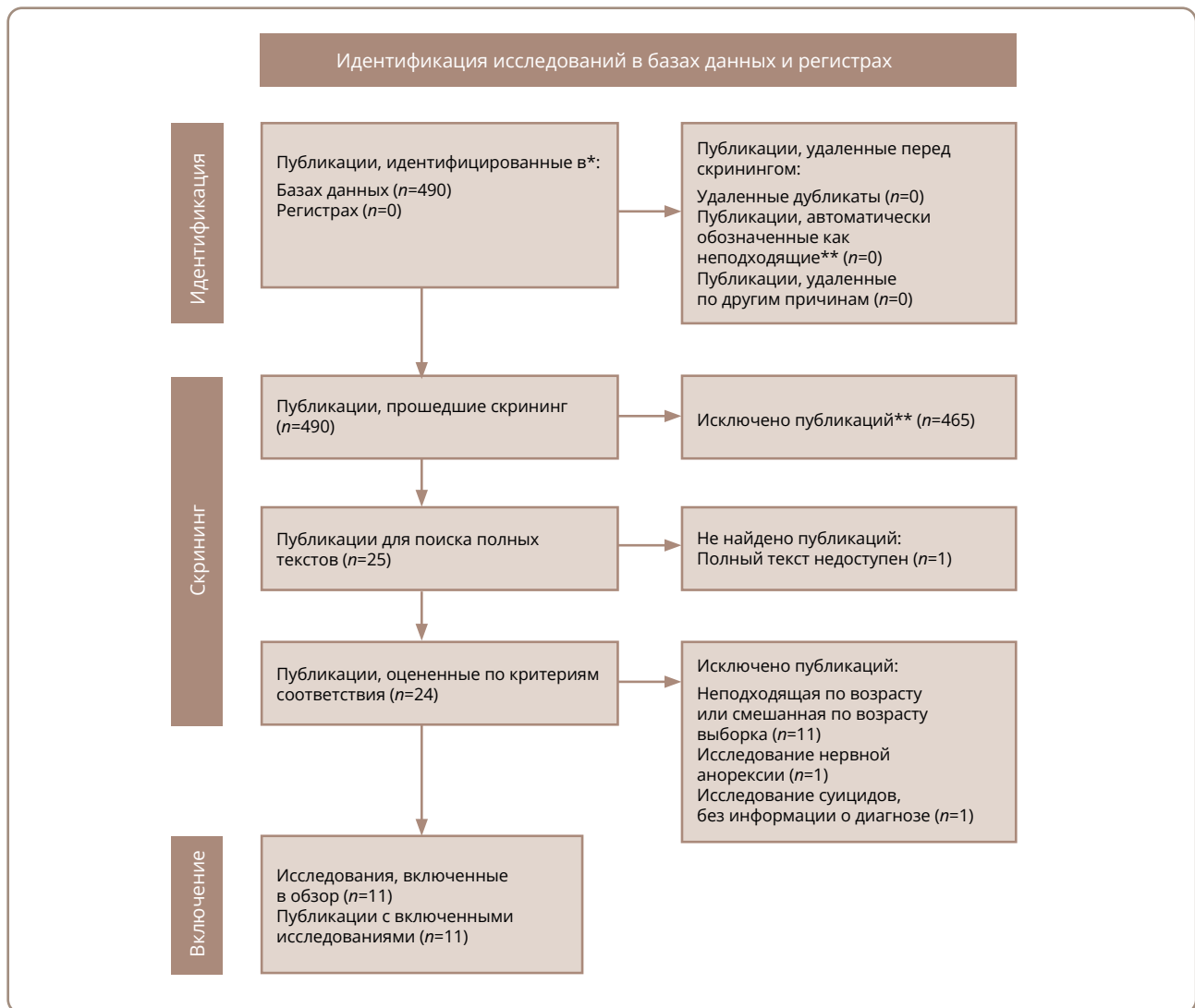


Рисунок 1. Поточная диаграмма PRISMA [57], отражающая процесс поиска и отбора литературных источников.

Примечание: *Поиск публикаций осуществлялся в базе данных Medline (доступ через PubMed). ** В этом исследовании не использовались инструменты автоматизации. Публикации исключались вручную.

У подростков с СДВГ не было обнаружено связи ГКВ с тяжестью симптомов психического расстройства [47]. У подростков с БДР значения NLR положительно коррелировали с оценкой выраженности депрессивных симптомов по шкале Бека, а также с продолжительностью заболевания [51]. Отметим, что у подростков с БАП не было обнаружено корреляций NLR или PLR ни с продолжительностью, ни с возрастом начала заболевания [52]. У подростков с ОКР и коморбидными тревожными расстройствами (что косвенно свидетельствует о большей тяжести психической патологии) отмечены более высокие значения NLR по сравнению с ОКР без коморбидности [49].

Связь ГКВ с другими клиническими

характеристиками психических расстройств

В четырех исследованиях [53–56] изучали связь значений ГКВ с определенными клиническими характеристиками психического расстройства (см. табл. 2). В одном исследовании было продемонстрировано статистически значимое повышение индекса системного иммунного воспаления (systemic immune-inflammation, SII — произведение числа тромбоцитов и нейтрофилов, делённое на число лимфоцитов) у подростков с БДР, совершивших суицидальную попытку, по сравнению с пациентами с БДР без суицидального поведения [53]. В другом исследовании было

Таблица 1. Сравнение гематологических коэффициентов воспаления у подростков с психическими расстройствами и здоровых сверстников

| Ссылка | Страна | Тип исследования | Диагноз/диагностические критерии | Возрастной диапазон | Пациенты | | | Здоровый контроль | | | | Значение p | | |
|-------------------------------|----------|----------------------------------|---|---------------------|----------|------------------|-----------|--------------------------|--|-----|------------------|------------|---|-----------------------------|
| | | | | | N | Средний возраст* | Пол (М/Ж) | Терапия/условия | ГКВ* | n | Средний возраст* | | Пол (М/Ж) | ГКВ* |
| Ferganova, et al., 2023 [46] | Словакия | Кросс-секционное | РАС/DSM-5 | 10–19 | 20 | 12,4 (1,9) | 15/5 | Без терапии/стационарные | NLR 1,15 (1,02–1,43) MLR 0,20 (0,15, 0,28) PLR 113,0 (99,7–119,0) LMR 4,92 (3,64–6,52) PMR 409 (370–590) | 20 | 13,2 (1,9) | 15/5 | NLR 0,97 (0,80–1,37) MLR 0,19 PLR 103,0 (85,4–113,0) LMR 5,23 (4,56–6,45) PMR 531 (466–688) | >0,05 (все переменные) |
| Önder, et al., 2021 [47] | Турция | Ретроспективное кросс-секционное | СДВГ/DSM-5 | 10–19 | 20 | 13,4 (1,8) | 15/5 | Без терапии/стационарные | NLR 1,21 (0,91–1,73) MLR 0,19 (0,14–0,24) PLR 102,0 (72,1–125,0) LMR 5,22 (4,17–7,05) PMR 583 (415–700) | 24 | НД | НД | NLR 1,16 (0,38) PLR 97,57 (18,37) | <0,001 (NLR) 0,001 (PLR) |
| Karatorrak, et al., 2021 [48] | Турция | Ретроспективное кросс-секционное | Расстройства, связанные с употреблением ПАВ/DSM-5 | 12–18 | 55 | 17 (16–17) | 55/0 | Без терапии/амбулаторные | NLR 1,65 (1,17–2,18) PLR 111,05 (86,11–130,62) | 61 | 17 (16–17) | 61/0 | NLR 1,44 (1,10–1,68) PLR 92,39 (83,75–107,28) | 0,006 (NLR) 0,007 (PLR) |
| Öz yurt, et al., 2019 [49] | Турция | Кросс-секционное | ОКР/DSM-5 | 12–18 | 60 | 14,61 (1,81) | 17/43 | Без терапии/амбулаторные | NLR 190,91 (148,00) PLR 118,02 (49,96) | 128 | 14,37 (1,80) | 27/101 | NLR 148,81 (0,73) PLR 104,61 (44,66) | 0,003 (NLR) 0,004 (PLR) |
| Seylan, et al., 2019 [50] | Турция | Кросс-секционное | БАР-I (ремиссия)/DSM-5 | 14–17 | 38 | 16,3 (0,9) | 10/28 | НД/амбулаторные | LMR 4,71 (1,7) NLR 1,84 (0,8) | 37 | 16,8 (0,6) | 10/27 | LMR 5,57 (1,5) NLR 1,80 (0,6) | 0,54 (LMR) 0,75 (PLR) |
| Öz yurt, et al., 2018 [51] | Турция | Кросс-секционное | БДР/DSM-5 | 12–18 | 67 | 14,47 (1,85) | 20/47 | Без терапии/амбулаторные | NLR 2,1 (1,1) PLR 127,14 (35,26) | 121 | 14,46 (1,77) | 26/95 | NLR 1,59 (0,57) PLR 113,3 (36,86) | <0,001 (NLR) 0,005 (PLR) |
| Binici, et al., 2018 [52] | Турция | Кросс-секционное | БАР-I (ремиссия)/DSM-IV-TR | НД | 36 | 16,42 (1,29) | 15/21 | С терапии/амбулаторные | NLR 1,9 (0,78) PLR 107,03 (32,04) | 30 | 16,3 (1,19) | 16/14 | NLR 1,72 (0,77) PLR 122,35 (32,04) | 0,38 (NLR) 0,05 (PLR) |

Примечание: БАР-I — биполярное аффективное расстройство, I тип; БДР — большое депрессивное расстройство; ГКВ — гематологические коэффициенты воспаления; НД — нет данных; ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство; ПАВ — психоактивные вещества; РАС — расстройство аутистического спектра; СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; DSM-IV-TR — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 4-е издание, переработанное; DSM-5 — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание; LMR — лимфоцитарно-моноцитарное отношение; MLR — моноцитарно-лимфоцитарное отношение; NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение; PMR — тромбоцитарно-моноцитарное отношение.

* — данные представлены в следующем формате: среднее значение (стандартное отклонение), если в скобках указано одно значение; медиана (межквартильный интервал), если в скобках указаны два значения, разделенные тире.

Таблица 2. Сравнение гематологических коэффициентов воспаления у подростков с психическими расстройствами в зависимости от клинических характеристик

| Ссылка | Страна | Тип исследования | Диагностические критерии | Возрастной диапазон | Терапия/условия | Пациенты | | | | Контроль (пациенты из группы сравнения) | | | | Значение R | | |
|----------------------------|---------|----------------------------------|---|---------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----|------------------|-----------|--|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------|--|---|
| | | | | | | Изучаемые клинические характеристики | n | Средний возраст* | Пол (М/Ж) | ГКВ* | Изучаемые клинические характеристики | n | Средний возраст* | | Пол (М/Ж) | ГКВ * |
| Cui, et al., 2023 [53] | Китай | Ретроспективное кросс-секционное | БДР/МКБ-10 | 10-18 | Без терапии/стационарные | Суицидальная попытка | 38 | 14,87 (1,89) | 9/29 | Индекс SI 537,49 (261,62) | Без суицидальной попытки | 225 | 14,75 (1,78) | 76/149 | Индекс SI 396,92 (200,68) | 0,002 |
| Zheng, et al., 2022 [54] | Китай | Кросс-секционное | Расстройства настроения и эмоций/МКБ-10 | 13-18 | С терапией/стационарные | НССП, DSM-5 | 106 | (медиана) 15 | 17/89 | NLR 1,46 (0,33) MLR 0,19 (0,01) PLR 115,66 (3,4) | Без НССП, DSM-5 | 95 | (медиана) 15 | 21/74 | NLR 1,34 (0,53) MLR 0,16 (0,04) PLR 107,85 (17,52) | 0,091 (NLR) 0,001 (MLR) 0,007 (PLR) |
| Drapsiz, et al., 2022 [55] | Израиль | Ретроспективное кросс-секционное | Аффективные эпизоды/DSM-5 | 10-19 | С терапией/стационарные | Маниакальный эпизод | 63 | 15,9 (1,6) | 38/25 | NLR 2,36 (1,7) | Депрессивный эпизод | 242 | 15,1 (1,8) | 147/95 | NLR 1,87 (1,00) | 0,001 |
| Bustan, et al., 2018 [56] | Израиль | Ретроспективное кросс-секционное | Пациенты, госпитализованные в отделение неотложной помощи без признаков аффективных эпизодов (депрессивных, маниакальных, гипоманиакальных или смешанных)/DSM-5 | 10-19 | С терапией/стационарные | Маниакальный эпизод | 13 | (среднее) 14,9 | 6/7 | NLR 2,00 (0,8) | Ремиссия | 13 (те же, что в группе «Пациенты») | (среднее) 15,6 | 6/7 | NLR 1,50 (0,5) | 0,001 |
| | | | | | | Психотические расстройства | 81 | 15,9 (1,6) | 47/34 | NLR 2,51 (1,8) | Непсихотические расстройства | 285 | 14,7 (1,8) | 147/138 | NLR 1,91 (1,0) | 0,001 |
| | | | | | | Острый психоз | 20 | (среднее) 15,9 | НД | NLR 2,65 (2,0) | Ремиссия | 20 (те же, что в группе «Пациенты») | (среднее) 16,3 | НД | NLR 1,74 (0,8) | 0,048 |

Примечание: БДР — большое депрессивное расстройство; ГКВ — гематологические коэффициенты воспаления; МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр; НД — нет данных; НССП — несуйцидальное самоповреждающее поведение; DSM-5 — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание; MLR — моноцитарно-лимфоцитарное отношение; NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение; SI — системное иммунное воспаление.
* — данные представлены в следующем формате: среднее значение (стандартное отклонение), если не указано другое.

установлено значимое повышение значений MLR и PLR у подростков с несуйцидальными самоповреждениями при аффективных расстройствах по сравнению с такими же пациентами без самоповреждений [54]. В третьем исследовании более высокие значения NLR отмечены у подростков с маниакальным эпизодом по сравнению с депрессивным [55]. При этом было зафиксировано значимое снижение NLR в ремиссии по сравнению с показателями тех же пациентов в маниакальном состоянии (средний интервал между измерениями составил 264 сут.) [55]. Наконец, в четвертом исследовании обнаружили, что средний уровень NLR у подростков с психотическими расстройствами (преимущественно шизофренического спектра) был выше по сравнению с подростками без таковых (нарушения поведения, расстройство адаптации, СДВГ) [56]. В этом же исследовании было показано снижение NLR после достижения пациентами клинической ремиссии по сравнению с острым психотическим состоянием (средний интервал между анализами крови — 157 сут.) [56].

Прогностическое значение ГКВ

Несмотря на то что в двух исследованиях подростков с аутоагрессией был выполнен ROC-анализ с определением пороговых значений ГКВ, их чувствительности и специфичности [53, 54], полученные результаты не позволяют оценить прогностическую ценность ГКВ. В исследовании, включавшем подростков с БДР с/без суйцидальных попыток в анамнезе [53], при прогнозировании суйцидальной попытки площадь под кривой для индекса SII составила 0,661 (95%-ный доверительный интервал, ДИ, 0,550–0,772; $p=0,002$), пороговое значение этого индекса (определено для максимального значения индекса Юдена — разницы между долей истинно положительных и долей ложноположительных результатов) — 548,15 с чувствительностью 63% и специфичностью 83%. Исходя из этого порогового значения, пациенты были разделены на группы с высоким и низким индексом SII, после чего был проведен бинарный логистический регрессионный анализ. После поправки на пол, возраст, индекс массы тела, продолжительность заболевания и оценку депрессии по шкале Гамильтона шансы суйцидальной попытки в течение последних 7 суток в группе подростков с высокими значениями SII оказались почти в 14 раз выше, чем в группе пациентов

со значениями SII ниже порогового (отношение шансов, ОШ=13,92; 95% ДИ 5,60–34,69; $p < 0,001$). При этом высокий индекс SII не был ассоциирован с суйцидальной попыткой давностью более 7 суток (ОШ=0,55; 95% ДИ 0,06–4,84; $p=0,587$) [53]. При несуйцидальных самоповреждениях у пациентов с аффективными расстройствами [54] площадь под кривой для MLR составила 0,638 (95% ДИ 0,561–0,715; $p < 0,001$), для PLR — 0,611 (95% ДИ 0,533–0,689; $p < 0,001$). Рассчитанные авторами оригинального исследования пороговые значения составили 0,135 для MLR (чувствительность 91%, специфичность 34%) и 127,5 — для PLR (чувствительность 40%, специфичность 81%) [54]. Следует подчеркнуть, что хотя авторы данных исследований указывают на связь повышенного «риска» аутоагрессии с более высокими значениями ГКВ, этот вывод основан на данных ретроспективных кросс-секционных исследований, что полностью исключает возможность оценки прогностической ценности (подробнее см. в разделе «Ограничения исследования»).

Связь ГКВ с метаболическими нарушениями

Связь ГКВ с метаболическим синдромом в исследованиях, включенных в настоящий обзор, не изучали. В одном исследовании обнаружено отсутствие корреляции значений NLR или PLR со значениями индекса массы тела у подростков с БАР [52].

Связь ГКВ с ответом на терапию

Ни в одном из включенных в настоящий обзор исследований не изучали связь ГКВ с ответом на терапию психического расстройства. В одном исследовании не обнаружили различий в значениях NLR и PLR у подростков с СДВГ, получавших и не получавших фармакотерапию по поводу психического расстройства, а также не обнаружили корреляции значений NLR или PLR с продолжительностью приема атомосетина и/или метилфенидата [47].

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Наша поисковая стратегия не выявила ни одного описательного обзора (narrative review), обзора предметного поля, систематического обзора или метаанализа, в которых были бы обобщены результаты исследований связи ГКВ с психическими расстройствами у подростков. Обобщив результаты 11 оригинальных

исследований, отобранных нами, мы можем утверждать следующее. Во-первых, у подростков с психическими расстройствами (депрессия, психотические расстройства, ОКР, СДВГ, расстройства, связанные с употреблением ПАВ) значения ГКВ выше, чем у их сверстников без соответствующих расстройств. Во-вторых, значения ГКВ выше у подростков с более тяжелыми/острыми проявлениями психического расстройства (выраженность симптомов, обострение психоза, мания, аутоагрессия). В-третьих, результаты исследований не позволяют оценить диагностическую или прогностическую ценность ГКВ у подростков с психическими расстройствами.

Ограничения

Включенные в обзор исследования отличались неоднородностью (разные диагнозы, демографические и клинические характеристики участников, условия проведения исследования, наличие/отсутствие терапии, размер выборок). Хотя авторы обзора и не оценивали качество отобранных исследований, ряд очевидных недостатков обращает на себя внимание. В частности, в большинстве исследований отсутствует информация о методике взятия крови и выполнении гематологического анализа. В одном из исследований [49] значения NLR и в группе пациентов, и в контрольной группе приблизительно в 100 раз превышают значения этого же показателя в других исследованиях. Авторы оригинальной работы это никак не объясняют. Вместе с тем имеющееся несоответствие между средним значением NLR и его стандартным отклонением в контрольной группе (отличие примерно на два десятичных порядка — см. табл. 1) указывает на предположительно техническую ошибку (опечатку). Тем не менее ошибки подобного рода вкупе с отмеченной выше гетерогенностью исследований ограничивают сопоставимость результатов и их генерализуемость.

Все исследования, включенные в обзор, по оценке их авторов были кросс-секционными, что делает невозможным установление причинно-следственных связей. Только два из этих исследований включали продольный (ретроспективный) фрагмент [55, 56], что позволило отследить динамику изучаемых параметров для части пациентов. Около половины исследований были ретроспективными, что ставит вопрос о качестве данных, которые авторы исследований извлекали из медицинской документации,

не предназначенной для исследовательских целей. Оба исследования, в которых проводился ROC-анализ с расчетом пороговых значений ГКВ, их чувствительности и специфичности, были ретроспективными кросс-секционными [53, 54]. И хотя авторы этих исследований связывали высокие значения ГКВ с «риском» аутоагрессии (суицидальных попыток и несуицидальных самоповреждений), этот «риск» относился исключительно к поведению в прошлом, что не позволяет оценить прогностическую ценность предложенных статистических моделей.

В обзоре не рассматривались никакие иные маркеры воспаления, что не позволяет делать выводы о том, являются ли ГКВ независимыми индикаторами системного воспаления или они связаны с другими иммуновоспалительными изменениями, ассоциированными с психическими расстройствами. Это ограничение исключает возможность оценки влияния возрастного фактора на связи ГКВ с другими иммуновоспалительными маркерами.

Наконец, ряд релевантных исследований мог быть пропущен по следующим причинам. Во-первых, поиск источников был ограничен одной базой данных. Во-вторых, использованный поисковый запрос мог быть недостаточно чувствительным. В-третьих, не использовались вспомогательные способы поиска, в частности поиск по спискам литературы в релевантных источниках и других опубликованных по теме работах, использовавших методологию систематического поиска литературы. Например, после завершения подготовки настоящего обзора было обнаружено опубликованное ретроспективное исследование ГКВ у 32 подростков с ранним началом шизофрении [58]. Причина пропуска — публикация не индексируется в базе данных MEDLINE, в которой проводился поиск. В пропущенном исследовании обнаружены более высокие значения NLR у подростков с шизофренией по сравнению со здоровыми сверстниками, что подтверждает результаты включенного в наш обзор исследования, показавшего более высокие значения NLR у подростков с психическими расстройствами (включая шизофрению) по сравнению со сверстниками без таковых [56].

Обсуждение основных результатов в сравнении результатами исследований ГКВ у взрослых и детей младшего возраста

Связь ГKB с психическими расстройствами

Опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, направленных на изучение ГKB при психических расстройствах у детей [25, 59], взрослых [33, 36, 37, 60, 61] и в различных по возрасту выборках [38]. Наибольшее число таких работ посвящено аффективным расстройствам у взрослых пациентов.

Метаанализ результатов семи исследований ГKB при БАП у взрослых (1334 участника) показал, что пациенты имели более высокие значения NLR и PLR по сравнению со здоровыми индивидами: стандартизованная разница средних, $CPC=0,672$; 95% ДИ 0,516–0,828; $p < 0,001$ и $CPC=0,425$; 95% ДИ 0,004–0,846; $p=0,048$ соответственно [36], что отражает умеренный размер эффекта. Результаты двух включенных в наш обзор исследований БАП у подростков не продемонстрировали различий в ГKB со здоровыми сверстниками [50, 52]. Однако оба подростковых исследования включали пациентов в ремиссии, и с учетом этого их результаты полностью согласуются с результатами тех исследований БАП у взрослых, которые также включали пациентов в ремиссии и аналогичным образом не выявили различий со здоровыми лицами [36].

Метаанализ результатов четырех исследований ГKB при БДР (553 участника) показал, что NLR у взрослых пациентов выше по сравнению со здоровыми ($CPC=0,670$; 95% ДИ 0,072–1,268; $p=0,028$) [36]. Аналогичные результаты для показателя NLR были получены и при метаанализе результатов исследований связи ГKB с депрессией в сравнении со здоровым контролем ($CPC=0,33$; 95% ДИ 0,15–0,45; $p < 0,001$), при этом различий по показателям PLR и MLR не обнаружено [60]. В другом метаанализе (18 исследований, 2264 взрослых пациента с депрессией и 2415 здоровых участника) было подтверждено повышение NLR ($CPC=0,33$; 95% ДИ 0,15–0,52; $p < 0,001$) и PLR ($CPC=0,24$; 95% ДИ 0,02–0,46; $p < 0,05$) при депрессии в сравнении со здоровыми индивидами [37]. Все эти результаты согласуются с результатами включенного в наш обзор исследования [51], обнаружившего более высокие значения NLR и PLR у подростков с БДР по сравнению с их здоровыми сверстниками.

Метаанализ результатов исследований ГKB при психотических расстройствах у взрослых (восемь исследований, три из которых включали пациентов

с первым психотическим эпизодом, остальные пять — лиц с шизофренией; всего 683 пациента и 551 здоровый участник) показал, что пациенты с неаффективным психозом имели более высокие NLR и MLR по сравнению со здоровыми ($CPC=0,715$; 95% ДИ 0,525–0,905; $p < 0,001$ и $CPC=0,417$; 95% ДИ 0,147–0,686; $p=0,002$ соответственно) [33]. Включенное в наш обзор исследование подростков с острыми психотическими расстройствами также выявило повышение NLR по сравнению со здоровыми сверстниками (MLR в этом исследовании не изучали) [56]. Повышение NLR у подростков с психотическими расстройствами по сравнению со сверстниками без психоза подтверждается и метаанализом результатов трех исследований в этой возрастной группе, включавших 557 участников [25].

Обобщение результатов восьми исследований ГKB у младших детей с СДВГ (средний возраст участников исследований — от $8,3 \pm 1,7$ до $10,33 \pm 3,15$ года) показало у них более высокие значения NLR и PLR по сравнению со здоровыми сверстниками (939 пациентов и 652 здоровых ребенка; $CPC=0,49$; 95% ДИ 0,15–0,82; $p=0,004$ и $CPC=0,31$; 95% ДИ 0,03–0,59; $p=0,03$ соответственно); различия в значениях MLR не зарегистрировано [59]. Результаты включенных в наш обзор исследований в подростковых выборках противоречивы: в одном исследовании показаны повышенные NLR и PLR у подростков 12–17 лет с СДВГ [47], тогда как в другом различий со здоровыми сверстниками обнаружено не было [46].

Результаты исследований при других психических расстройствах (при которых проводили исследования у подростков) свидетельствуют о повышении ГKB по сравнению со здоровыми лицами у взрослых пациентов с ОКР [62, 63] и расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [64, 65], а также у детей с РАС [66–68]. Следует отметить, что эти исследования во всех возрастных группах единичны, их результаты противоречивы, что крайне затрудняет их сопоставление, особенно в возрастном аспекте.

В целом, сравнение исследований ГKB при психических расстройствах у подростков и взрослых показывает, что наиболее воспроизводимыми отклонениями по сравнению со здоровыми лицами в обеих возрастных группах являются повышение NLR и (в меньшей степени) PLR при расстройствах аффективного спектра [36, 37, 51, 60], а также повышение

NLR при расстройствах шизофренического спектра (первый психотический эпизод и шизофрения) [25, 33, 56]. Сравнение исследований ГKB при СДВГ у подростков [46, 47] и младших детей [59] демонстрирует повышение NLR по сравнению со здоровыми (хотя и не во всех исследованиях) в обеих возрастных группах. Таким образом, в рамках тех нозологий, при которых проводились соответствующие исследования, нами не обнаружено доказательств различий в связи ГKB с психическими расстройствами у подростков по сравнению со взрослыми или младшими детьми.

Связь ГKB с клиническими характеристиками психических расстройств

Связь ГKB с выраженностью психопатологических симптомов изучали в единичных исследованиях. Одно из включенных в наш обзор исследований показало наличие связи между уровнем NLR и выраженностью депрессивной симптоматики у подростков с БДР [51]. У взрослых тяжесть депрессии была в большей степени ассоциирована с уровнем PLR, а не NLR [69, 70], что может указывать на возрастные особенности связи ГKB с выраженностью симптомов депрессии. Связь между уровнем NLR и тяжестью симптоматики была показана у взрослых пациентов с шизофренией [71]. При СДВГ связь ГKB с выраженностью симптомов не была обнаружена ни у подростков [47], ни у младших детей [72]. На основании единичных исследований невозможно судить о возрастной специфичности связи ГKB с выраженностью психопатологических симптомов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для получения доказательств воспроизводимости уже полученных результатов.

При изучении связи ГKB с фазой психического заболевания показаны более высокие значения NLR у подростков с маниакальной фазой БАП по сравнению с депрессивной фазой и ремиссией [55], а также у подростков с острым психотическим состоянием по сравнению с ремиссией [56], что полностью согласуется с результатами исследований у взрослых пациентов с БАП [36, 73, 74] и психотическими расстройствами, включая шизофрению [33, 75]. Эти данные, с одной стороны, подтверждают, что более высокие значения ГKB связаны с более острыми состояниями (мания, экзакербация психоза), с другой — не дают оснований говорить о возрастных особенностях связи ГKB с фазой заболевания.

Одним из важных «индикаторов» остроты/тяжести психического расстройства является, на наш взгляд, аутоагрессивное поведение. Исследование, включенное в наш обзор, показало повышение индекса SII у подростков с БДР, совершивших суицидальную попытку, по сравнению со сверстниками с БДР, но без суицидального поведения [53]. В другом исследовании (193 подростка 11–18 лет с суицидальной попыткой в анамнезе и 109 сверстников без таковой), не включенном в наш обзор в связи с отсутствием информации о наличии психиатрических диагнозов, была показана связь суицидальности с более высокими значениями NLR, MLR и PLR [76]. В выборке молодых взрослых (137 пациентов с БДР от 18 до 24 лет и 56 здоровых сверстников) суицидальность была связана с высокими значениями MLR [77]. Наконец, у взрослых систематический анализ результатов 11 исследований ГKB (819 пациентов с БДР и суицидальным поведением, 494 пациента с БДР без суицидального поведения и 388 здоровых участников) показал, что суицидальное поведение было связано с повышением NLR, но не MLR или PLR [61]. Это подтверждается результатами исследования взрослых пациентов с депрессией, выживших после попытки суицида, у которых NLR был также выше по сравнению со здоровыми индивидуумами [78]. Связь суицидального поведения взрослых с высокими значениями NLR была продемонстрирована не только при депрессии, но и при БАП [26]. Все эти данные указывают на наличие возрастных особенностей связи ГKB с суицидальным поведением подростков (повышение NLR, MLR и PLR [76]), молодых взрослых (повышение только MLR [77]) и взрослых пациентов (повышение только NLR [26, 61, 78]). Любопытно, что несуйцидальные самоповреждения у подростков были связаны с повышением MLR и PLR, но не NLR [54]. Различия между возрастными группами в связи тех или иных ГKB с аутоагрессией могут отражать возрастные различия (на сегодняшний день недоказанные) биологических механизмов такого поведения.

На наш взгляд, связь ГKB с клиническими характеристиками психических расстройств (выраженность симптомов, фаза заболевания, наличие аутоагрессии) гипотетически указывает на более выраженную активацию механизмов системного воспаления при нарастании тяжести/остроты психической патологии. Можно предположить, что пациенты с высоким

уровнем ГKB (т. е. с большей активностью системного воспаления) могут представлять особый подтип заболеваний, вполне вероятно, отличающийся по течению и прогнозу [16, 17]. Вместе с тем включенные в наш обзор исследования не позволяют установить причинно-следственные связи между ГKB и выраженностью психических расстройств. С одной стороны, высокие значения ГKB при психической (и не только) патологии могут указывать на общие этиопатогенетические пути, в частности общность предрасполагающих генетических факторов [79–81]. С другой стороны, повышение ГKB может быть следствием психической патологии, отражающим сопутствующий неспецифический физиологический стресс [17, 82]. Вполне вероятной является двунаправленная связь между системным воспалением и психическими расстройствами со взаимно негативным влиянием друг на друга [83]. При этом очевидна высокая внутри- и межиндивидуальная вариативность воспалительных биомаркёров в зависимости от большого числа факторов (наследуемых и средовых), что во многом объясняет низкую воспроизводимость и нередко — противоречивость результатов исследований [84].

Связь ГKB с ответом на терапию

Гипотетическое влияние системного воспаления на формирование терапевтической резистентности [18, 19, 85] дает основание для изучения связи между ГKB и ответом на терапию. Нам не удалось найти исследований, в которых эта связь изучалась при психических расстройствах у подростков. В исследованиях в других возрастных группах (молодые взрослые, взрослые) результаты противоречивы. С одной стороны, продемонстрированы более высокие значения индексов SII и SIRI (systemic inflammatory response index) у нон-респондеров по сравнению с респондерами при биполярной депрессии [86, 87]. С другой стороны, показано, что высокие значения ГKB связаны с более высокой эффективностью терапии при психотической депрессии [88, 89] и шизофрении [90, 91].

Связь ГKB с метаболическими нарушениями

Наша поисковая стратегия не идентифицировала исследования, специально нацеленные на оценку связи ГKB с метаболическим синдромом или его

компонентами у подростков с психическим расстройством. В большинстве из отобранных нами исследований избыточная масса тела или ожирение являлись критериями исключения. Вполне вероятно, именно этим можно объяснить отсутствие связи между индексом массы тела и ГKB в единственном исследовании, где эту связь оценивали [52]. Данное предположение подтверждается результатами исследования в выборке молодых взрослых (18–24 года), показавшими более высокие значения NLR при коморбидности БДР и ожирения, чем при БДР без ожирения, а также слабую положительную корреляцию между NLR и индексом массы тела [92].

Диагностическая и прогностическая ценность ГKB у подростков с психическими расстройствами

Результаты исследований, показавшие более высокий уровень ГKB у подростков с психическими расстройствами по сравнению с контролем [47–49, 51, 56], открывают перспективу использования ГKB в качестве диагностических биомаркёров. При этом отсутствуют данные о различиях в уровне ГKB при разных заболеваниях, которые могли бы объективизировать и существенно облегчить процесс дифференциальной диагностики, представляющей в подростковом возрасте особые сложности ввиду трансдиагностического характера многих психопатологических нарушений [42–44]. Результаты сравнения ГKB при различных психических расстройствах у взрослых пациентов отличаются низкой воспроизводимостью. В частности, в одном исследовании было показано, что у взрослых с обострением шизофрении значения NLR были выше, чем у пациентов с маниакальной фазой БАП [93], в другом были получены противоположные результаты [94]. Еще в одном исследовании взрослых пациентов были выявлены различия в значениях ГKB при депрессии в рамках БАП и БДР [95], однако в крупном кросс-секционном исследовании (13 888 участников) значимых различий в уровне ГKB ни между БАП и БДР, ни между БАП и шизофренией обнаружено не было [82].

Представленные в нашем обзоре результаты ретроспективных кросс-секционных исследований, свидетельствующие о связи ГKB с аутоагрессией [53, 54], не дают оснований для оценки перспектив их использования для прогнозирования риска суицидальных попыток и несуйцидальных самоповреждений в будущем. В отсутствии исследований связи ГKB с ответом

на терапию и метаболическими нарушениями, единственным основанием предполагать возможное использование ГКВ для прогнозирования (prediction) ответа на терапию и оценки метаболического риска у подростков является экстраполяция результатов, полученных в выборках молодых взрослых и взрослых индивидуумов [88–92].

Перспективные направления для будущих исследований

Одним из приоритетных направлений будущих исследований представляется уточнение места системного воспаления в этиопатогенезе психических расстройств на разных этапах их развития, что требует всесторонней оценки не только ГКВ, но и других воспалительных и иммунных маркеров в совокупности с генетическими, нейробиологическими, социально-демографическими и клиническими параметрами в разных возрастных группах (дети младшего возраста, подростки, молодые взрослые, взрослые) на разных этапах формирования/манифестации психической патологии.

Еще одно направление — это изучение диагностической ценности ГКВ с учетом свойственного подростковому возрасту трансдиагностического характера психических нарушений и сложностей дифференциальной диагностики. В рамках этого направления необходимы масштабные сравнительные исследования, включающие группы подростков с разными психиатрическими диагнозами.

Перспективным направлением также видится изучение ГКВ в качестве прогностических биомаркеров. Прогностические модели риска суицидальных попыток и несуицидальных самоповреждений могли бы способствовать идентификации подростков с повышенным риском аутоагрессии и разработке персонализированных превентивных программ. Исследование прогностической ценности ГКВ в отношении ответа на терапию и риска формирования терапевтической резистентности необходимо для разработки противорезистентных интервенций, специфичных для подросткового возраста. Наконец, явный пробел в исследовательских данных (research gap) имеется в области изучения связи ГКВ с метаболическими нарушениями, частота которых при психических расстройствах значительно превышает их распространенность в общей популяции [96, 97].

Метаболические нарушения повышают риск сердечно-сосудистой патологии [98, 99], приводя к избыточной ранней смертности и существенному сокращению ожидаемой продолжительности жизни пациентов с психическими расстройствами [100, 101]. Именно поэтому выявление подростков с высоким метаболическим риском имеет, на наш взгляд, большое значение в связи с потенциальной обратимостью метаболических нарушений на ранних стадиях их развития. Разработка прогностических моделей в отношении ответа на терапию, риска аутоагрессии и риска формирования метаболических нарушений требует проведения проспективных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты обзора предметного поля подтверждают гипотезу об активации механизмов системного воспаления при психической патологии и демонстрируют, что ГКВ могут служить индикаторами активности иммунновоспалительных процессов у пациентов подросткового возраста. Повышение ГКВ обнаружено при широком круге психических расстройств у подростков (депрессия, психотические расстройства, ОКР, СДВГ, расстройства, связанные с употреблением ПАВ), однако ни при одном из этих расстройств не были рассчитаны пороговые значения ГКВ, что позволило бы говорить об их диагностической ценности. Также не обнаружено доказательств того, что связь ГКВ с перечисленными заболеваниями зависит от возраста: отсутствуют специфические особенности, характерных именно для подростков. У подростков (как и у взрослых) более высокие значения ГКВ связаны с более тяжелыми/острыми проявлениями психической патологии. При этом имеются отдельные свидетельства влияния возрастного фактора на связь ГКВ с выраженностью психопатологических симптомов и наличием аутоагрессии. Вместе с тем ограничения проведенных исследований не дают достаточных оснований ни для оценки прогностической ценности ГКВ в отношении аутоагрессивного поведения подростков, ни для возрастных сравнений. Оценка клинической значимости ГКВ в качестве диагностических и прогностических биомаркеров требует доказательств воспроизводимости и специфичности их изменений при разных психических расстройствах в исследованиях высокого методологического качества.

История публикации

Поступила: 12.02.2024

Принята: 11.06.2024

Опубликована онлайн: 24.06.2024

Вклад авторов: Михаил Попов — идея и цель исследования, поиск и проверка публикаций, извлечение данных, написание текста рукописи; Юрий Попов — рецензирование и утверждение окончательного варианта текста рукописи; Дмитрий Костерин — написание текста рукописи; Ольга Лепик — поиск и рецензирование публикаций, извлечение данных, написание текста рукописи.

Финансирование: Исследование проводилось в рамках государственного задания для Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2024–2026 годы (XSOZ 2024 0012).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Попов М.Ю., Попов Ю.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №2. СР15514. doi: 10.17816/CP15514

Сведения об авторах

***Михаил Юрьевич Попов**, д.м.н., руководитель отделения лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>, e-LibrarySPIN-code: 6916-8907, Scopus Author ID: 57201876256 E-mail: popovmikhail@mail.ru

Юрий Васильевич Попов, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-8080>, e-LibrarySPIN-code: 2457-5815, Scopus Author ID: 56806381800

Дмитрий Николаевич Костерин, к.м.н., научный сотрудник, отдел лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>, e-Library SPIN-code: 3639-6688

Ольга Витальевна Лепик, младший научный сотрудник, отдел лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>, e-Library SPIN-code: 5859-3236

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999–1012. doi: 10.1017/S0007114515002093
2. Nogueira Silva Lima MT, Howsam M, Anton PM, et al. Effect of advanced glycation end-products and excessive calorie intake on diet-induced chronic low-grade inflammation biomarkers in murine models. *Nutrients*. 2021;13(9):3091. doi: 10.3390/nu13093091
3. Gupta L, Thomas J, Ravichandran R, et al. Inflammation in cardiovascular disease: A comprehensive review of biomarkers and therapeutic targets. *Cureus*. 2023;15(9):e45483. doi: 10.7759/cureus.45483
4. Nie Y, Zhou H, Wang J, Kan H. Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1245199. doi: 10.3389/fendo.2023.1245199
5. Zhao X, Li J, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and psoriasis: a population-based study. *Front Immunol*. 2024;15:1305701. doi: 10.3389/fimmu.2024.1305701
6. Wellenstein MD, Coffelt SB, Duits DEM, et al. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature*. 2019;572(7770):538–542. doi: 10.1038/s41586-019-1450-6
7. Yacoubian TA, Fang YD, Gerstenecker A, et al. Brain and systemic inflammation in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2023;38(5):743–754. doi: 10.1002/mds.29363
8. Butoma BG, Petrova NN, Mayorova MA. On the status of autoimmunity in the disorders of schizophrenic and depressive spectra. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2019;14(4):284–287. doi: 10.21638/spbu11.2019.406
9. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234–256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
10. Suhee FI, Shahriar M, Islam SMA, et al. Elevated serum IL-2 levels are associated with major depressive disorder: A case-control study. *Clin Pathol*. 2023;16:2632010X231180797. doi: 10.1177/2632010X231180797
11. Müller N. Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973–982. doi: 10.1093/schbul/sby024
12. Wang C, Zhu D, Zhang D, et al. Causal role of immune cells in schizophrenia: Mendelian randomization (MR) study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):590. doi: 10.1186/s12888-023-05081-4
13. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, et al. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):254–270. doi: 10.1038/npp.2016.146

14. Quidé Y, Bortolasci CC, Spolding B, et al. Systemic inflammation and grey matter volume in schizophrenia and bipolar disorder: Moderation by childhood trauma severity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110013. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2020.110013
15. Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV, et al. The status of leukocyte-inhibitory system of inflammation in different age groups of patients with endogenous depression. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(5. Vyp. 2):67–74. doi: 10.17116/jnevro202112105267
16. Zozulya SA, Golubev SA, Tikhonov DV, et al. Immunological and clinical aspects of the long-term stages of youth schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2022;122(1. Vyp. 2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20221220125
17. Thylur DS, Goldsmith DR. Brick by brick: Building a transdiagnostic understanding of inflammation in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(1):40–53. doi: 10.1097/HRP.0000000000000326
18. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, et al. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1162–1170. doi: 10.1093/schbul/sbv028
19. Choi W, Stewart R, Kang HJ, et al. Interactive effects of systemic inflammation and life stressors on treatment response of depressive disorders. *Brain Behav Immun*. 2021;95:61–67. doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.029
20. Leonard BE, Schwarz M, Myint AM. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *J Psychopharmacol*. 2012;26(5 Suppl):33–41. doi: 10.1177/0269881111431622
21. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):e1428–1432. doi: 10.4088/JCP.14m09009
22. Yuan N, Chen Y, Xia Y, et al. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):233. doi: 10.1038/s41398-019-0570-y
23. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and anti-inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9647. doi: 10.3390/ijms24119647
24. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(2):296–301. doi: 10.1111/ijlh.13768
25. Taylor JH, Bermudez-Gomez J, Zhou M, et al. Immune and oxidative stress biomarkers in pediatric psychosis and psychosis-risk: Meta-analyses and systematic review. *Brain Behav Immun*. 2024;117:1–11. doi: 10.1016/j.bbi.2023.12.019
26. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry*. 2016;66:87–95. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.01.005
27. Nalbant A, Kaya T, Varim C, et al. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66(6):746–751. doi: 10.1590/1806-9282.66.6.746
28. Liu D, Czigany Z, Heij LR, et al. The value of platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):438. doi: 10.3390/cancers14020438
29. Adane T, Melku M, Worku YB, et al. The association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and glycemic control in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2023;2023:3117396. doi: 10.1155/2023/3117396
30. Angkananard T, Anothaisintawe T, McEvoy M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2703518. doi: 10.1155/2018/2703518
31. Wang P, Guo X, Zhou Y, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio and systemic inflammation response index are associated with the risk of metabolic disorders and cardiovascular diseases in general rural population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:944991. doi: 10.3389/fendo.2022.944991
32. Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024;58(1):47–55. doi: 10.31363/2313-7053-2024-794
33. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(5):326–338. doi: 10.1080/15622975.2019.1583371
34. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry*. 2022;30(1):95–99. doi: 10.1177/10398562211022753
35. Sugita S, Tomioka H, Mera K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute schizophrenia. *Cureus*. 2024;16(1):e52181. doi: 10.7759/cureus.52181
36. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):229–236. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2018.03.012
37. Cheng Y, Wang Y, Wang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:893097. doi: 10.3389/fpsy.2022.893097
38. Sandberg AA, Steen VM, Torsvik A. Is elevated neutrophil count and neutrophil-to-lymphocyte ratio a cause or consequence of schizophrenia? – A scoping review. *Front Psychiatry*. 2021;12:728990. doi: 10.3389/fpsy.2021.728990
39. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593–602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593
40. Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281–295. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7
41. Shah JL, Scott J, McGorry PD, et al. Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry*. 2020;19(2):233–242. doi: 10.1002/wps.20745
42. Reimherr JP, McClellan JM. Diagnostic challenges in children and adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 6:5–11.
43. Zechowski C. Diagnostic difficulties in adolescent patients –subjective psychiatrist-side factors. *Psychiatr Pol*. 2012;46(2):241–247.

44. Copeland WE, Adair CE, Smetanin P, et al. Diagnostic transitions from childhood to adolescence to early adulthood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(7):791–799. doi: 10.1111/jcpp.12062
45. Lawson EA, Miller KK, Mathur VA, et al. Hormonal and nutritional effects on cardiovascular risk markers in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 200;92(8):3089–3094. doi: 10.1210/jc.2007-0364
46. Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, et al. Peripheral inflammatory markers in autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder at adolescent age. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11710. doi: 10.3390/ijms241411710
47. Önder A, Gizli Çoban Ö, Sürer Adanır A. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021;25(1):43–48. doi: 10.1080/13651501.2020.1804940
48. Karatoprak S, Uzun N, Akıncı MA, Dönmez YE. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with substance use disorder: A preliminary study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(4):669–676. doi: 10.9758/cpn.2021.19.4.669
49. Özyurt G, Binici NC. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? *Psychiatry Res*. 2019;272:311–315. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.131
50. Ceylan MF, Tural Hesapcioglu S, Kasak M, et al. Increased prolidase activity and high blood monocyte counts in pediatric bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2019;271:360–364. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.066
51. Özyurt G, Binici NC. Increased neutrophil-lymphocyte ratios in depressive adolescents is correlated with the severity of depression. *Psychiatry Res*. 2018;268:426–431. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.007
52. Binici NC, Aşen Güney S, İnal Emiroğlu FN. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2018;269:178–182. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.065
53. Cui S, Liu Z, Liu Y, et al. Correlation between systemic immune-inflammation index and suicide attempts in children and adolescents with first-episode, drug-naïve major depressive disorder during the COVID-19 pandemic. *J Inflamm Res*. 2023;16:4451–4460. doi: 10.2147/JIR.S433397
54. Zheng Q, Liu J, Ji Y, et al. Elevated levels of monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescents with non-suicidal self-injury. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):618. doi: 10.1186/s12888-022-04260-z
55. Drapisz A, Avrahami M, Ben Dor DH, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and mood polarity in adolescents admitted to an inpatient psychiatric ward. *Int Clin Psychopharmacol*. 2022;37(6):242–246. doi: 10.1097/YIC.0000000000000412
56. Bustan Y, Drapisz A, Ben Dor DH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis. *Psychiatry Res*. 2018;262:149–153. doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.002
57. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–473. doi: 10.7326/M18-0850
58. Önder A, Adanır AS, Çoban ÖG, et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in adolescents with early-onset schizophrenia. *Neurochem J*. 2020;14(4):444–448. doi: 10.1134/s1819712420330016
59. Gędek A, Modrzejewski S, Gędek M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1258868. doi: 10.3389/fpsy.2023.1258868
60. Su M, Ouyang X, Song Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;308:375–383. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.038
61. Velasco A, Lengvenyte A, Rodriguez-Revuelta J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depressed patients with suicidal behavior: A systematic review. *Eur Psychiatry*. 2023;1–25. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.18
62. Herdi O, Sayar-Akaslan D, İlhan RS, et al. Associations between subclinical inflammatory markers and OCD: A retrospective study. *Psychiatry Res*. 2020;290:113065. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113065
63. Sekeryapan Gediz B, Ozturk M, Kilinc Hekimsoy H, et al. Choroidal vascularity index as a potential inflammatory biomarker for obsessive compulsive disorder. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(2):428–432. doi: 10.1080/09273948.2020.1800052
64. Guzel D, Yazici AB, Yazici E, Erol A. Evaluation of immunomodulatory and hematologic cell outcome in heroin/opioid addicts. *J Addict*. 2018;2018:2036145. doi: 10.1155/2018/2036145
65. Quraishi R, Kathiresan P, Verma K, et al. Effect of chronic opioid use on the hematological and inflammatory markers: A retrospective study from North India. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(3):252–256. doi: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_751_21
66. Tural Hesapcioglu S, Kasak M, Cıtak Kurt AN, Ceylan MF. High monocyte level and low lymphocyte to monocyte ratio in autism spectrum disorders. *Int J Dev Disabil*. 2017;65(2):73–81. doi: 10.1080/20473869.2017.1371369
67. Esnafoglu E, Subaşı B. Association of low 25-OH-vitamin D levels and peripheral inflammatory markers in patients with autism spectrum disorder: Vitamin D and inflammation in autism. *Psychiatry Res*. 2022;316:114735. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114735
68. Ellul P, Maruani A, Peyre H, et al. Abnormal neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with autism spectrum disorder and history of maternal immune activation. *Sci Rep*. 2023;13(1):22424. doi: 10.1038/s41598-023-49789-5
69. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, et al. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res*. 2017;247:332–335. doi: 10.1016/j.psychres.2016.11.016
70. Shan M, Yang Z, Sun Z, et al. Association between platelet to lymphocyte ratio and depression and symptom severity among adults in the United States: A cross-sectional study. *Heliyon*. 2023;9(9):e20127. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20127
71. Zhou X, Wang X, Li R, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with severe psychopathology in schizophrenia and is changed by antipsychotic administration: A large-scale cross-sectional retrospective study. *Front Psychiatry*. 2020;11:581061. doi: 10.3389/fpsy.2020.581061
72. Abdel Samei AM, Mahmoud DAM, Salem Boshra B, Abd El Moneam MHE. The interplay between blood

- inflammatory markers, symptom domains, and severity of ADHD disorder in children. *J Atten Disord.* 2024;28(1):66–76. doi: 10.1177/10870547231197213
73. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, et al. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2019;58:7–12. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2019.02.003
 74. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio in bipolar disorder. *Brain Sci.* 2021;11(1):58. doi: 10.3390/brainsci11010058
 75. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;271:131–135. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.043
 76. Ucuz İ, Kayhan Tetik B. Can suicide behavior and seasonality of suicide be predicted from inflammatory parameters in adolescents? *Med Hypotheses.* 2020;143:110061. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110061
 77. Puangsri P, Ninla-Aesong P. Potential usefulness of complete blood count parameters and inflammatory ratios as simple biomarkers of depression and suicide risk in drug-naive, adolescents with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2021;305:114216. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114216
 78. Kumar K, Srivastava S, Sharma B, et al. Comparison between inflammatory biomarkers (high-sensitivity C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio) and psychological morbidity in suicide attempt survivors brought to medicine emergency. *Cureus.* 2021;13(8):e17459. doi: 10.7759/cureus.17459
 79. Arango-Dávila CA, Rincón-Hoyos HG. Depressive disorder, anxiety disorder and chronic pain: Multiple manifestations of a common clinical and pathophysiological core. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2018;47(1):46–55. doi: 10.1016/j.rcp.2016.10.007
 80. Perry BI, Upthegrove R, Kappelman N, et al. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample mendelian randomization study. *Brain Behav Immun.* 2021;97:176–185. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.009
 81. Saccharo LF, Gasparini S, Rutigliano G. Applications of Mendelian randomization in psychiatry: a comprehensive systematic review. *Psychiatr Genet.* 2022;32(6):199–213. doi: 10.1097/YPG.0000000000000327
 82. Brinn A, Stone J. Neutrophil-lymphocyte ratio across psychiatric diagnoses: a cross-sectional study using electronic health records. *BMJ Open.* 2020;10(7):e036859. doi: 10.1136/bmjopen-2020-036859
 83. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1437(1):57–67. doi: 10.1111/nyas.13712
 84. Khalfallah O, Barbosa S, Martinuzzi E, et al. Monitoring inflammation in psychiatry: Caveats and advice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;54:126–135. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.09.003
 85. Adzic M, Brkic Z, Mitic M, et al. Therapeutic strategies for treatment of inflammation-related depression. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(2):176–209. doi: 10.2174/1570159X15666170828163048
 86. Decker K, Murata S, Baig N, et al. Utilizing the systemic immune-inflammation index and blood-based biomarkers in association with treatment responsiveness amongst patients with treatment-resistant bipolar depression. *J Pers Med.* 2023;13(8):1245. doi: 10.3390/jpm13081245
 87. Murata S, Baig N, Decker K, Halaris A. Systemic inflammatory response index (SIRI) at baseline predicts clinical response for a subset of treatment-resistant bipolar depressed patients. *J Pers Med.* 2023;13(9):1408. doi: 10.3390/jpm13091408
 88. Vos CF, Birkenhäger TK, Nolen WA, et al. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and white blood cell count with response to pharmacotherapy in unipolar psychotic depression: An exploratory analysis. *Brain Behav Immun Health.* 2021;16:100319. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100319
 89. Llorca-Bofi V, Palacios-Garrán R, Rey Routo D, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio upon admission is associated with better response in psychotic depression. *J Psychiatr Res.* 2021;143:38–42. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.08.021
 90. Labonté C, Zhand N, Park A, Harvey PD. Complete blood count inflammatory markers in treatment-resistant schizophrenia: Evidence of association between treatment responsiveness and levels of inflammation. *Psychiatry Res.* 2022;308:114382. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114382
 91. Llorca-Bofi V, Bioque M, Madero S, et al. Blood cell count ratios at baseline are associated with initial clinical response to clozapine in treatment-resistant, clozapine-naïve, schizophrenia-spectrum disorder. *Pharmacopsychiatry.* 2024. doi: 10.1055/a-2290-6386
 92. Ninla-Aesong P, Puangsri P, Kietdumrongwong P, et al. Being overweight and obese increases suicide risk, the severity of depression, and the inflammatory response in adolescents with major depressive disorders. *Front Immunol.* 2023;14:1197775. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197775
 93. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients — a retrospective file review. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(7):509–512. doi: 10.1080/08039488.2017.1340517
 94. Bulut NS, Yorguner N, Çarkaxhiu Bulut G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry.* 2021;75(8):624–632. doi: 10.1080/08039488.2021.1919201
 95. Wei Y, Feng J, Ma J, et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):150. doi: 10.1186/s12888-022-03775-9
 96. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2015;14(3):339–347. doi: 10.1002/wps.20252
 97. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):63–73. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx
 98. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. doi: 10.1002/dmrr.3502

99. Chakraborty S, Verma A, Garg R, et al. Cardiometabolic risk factors associated with type 2 diabetes mellitus: A mechanistic insight. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2023;16:11795514231220780. doi: 10.1177/11795514231220780
100. Suggett J, Foster K, Lakra V, et al. Natural cause mortality of mental health consumers: A 10-year retrospective cohort study. *Int J Ment Health Nurs*. 2021;30(2):390–400. doi: 10.1111/inm.12797
101. Minhas S, Patel JR, Malik M, et al. Mind-body connection: Cardiovascular sequelae of psychiatric illness. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):100959. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100959
-

Использование стратегии полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для идентификации генетических маркеров суицидального поведения: описательный обзор литературы

Using the strategy of genome-wide association studies to identify genetic markers of suicidal behavior: a narrative review

doi: 10.17816/CP15495

Обзор

Vsevolod Rozanov^{1,2}, Galina Mazo²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

Всеволод Розанов^{1,2}, Галина Мазо²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Several studies involving various suicidal phenotypes based on the strategy of the search of genome-wide associations with single nucleotide polymorphisms have been performed recently. These studies need to be generalized.

AIM: To systematize the findings of a number of genome-wide association studies (GWAS) for suicidal phenotypes, annotate the identified markers, analyze their functionality, and possibly substantiate the hypothesis holding that these phenotypes reflect a nonspecific set of gene variants that are relevant as relates to stress-vulnerability as a key endophenotype of suicidal behavior (SB).

METHODS: A search on the PubMed and related resources using the combinations “suicide AND GWAS” and “suicidal behavior AND GWAS” was performed. It yielded a total of 34 independent studies and meta-analyses.

RESULTS: For the 10 years since such studies emerged, they have undergone significant progress. Estimates of the SNP heritability of SB in some cases are comparable with estimates of heritability based on the twin method. Many studies show a high genetic correlation with the genomic markers of the most common mental disorders (depression, bipolar disorder, schizophrenia, post-traumatic stress disorder). At the same time, a genomic architecture specific to SB is also encountered. Studies utilizing the GWAS strategy have not revealed any associations of SB with candidate genes that had been previously studied in detail (different neurotransmitters, stress response system, polyamines, etc.). Frequently reported findings from various studies belong in three main groups: 1) genes involved in cell interactions, neurogenesis, the development of brain structures, inflammation, and the immune responses; 2) genes encoding receptors for neurotrophins and various components of the intracellular signaling systems involved in synaptic plasticity, embryonic development, and carcinogenesis; and 3) genes encoding various neuro-specific proteins and regulators.

CONCLUSION: In general, GWAS in the field of suicidology mainly serve the purpose of a deeper understanding of the pathophysiology of suicidal behavior. However, they also demonstrate growing capability in terms of predicting and preventing suicide, especially when calculating the polygenic risk score among certain populations (psychiatric patients) and in combination with tests of different modalities. From our point of view, there exists a set of markers revealed by the GWAS strategy that seems to point to a leading role played by stress vulnerability, an endophenotype that is formed during early development and which subsequently comes to play the role of key pathogenetic mechanism in SB.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: В последние годы накапливаются данные, полученные с использованием стратегии поиска ассоциаций различных суицидальных фенотипов с однонуклеотидными полиморфизмами, которые нуждаются в обобщении.

ЦЕЛЬ: Систематизировать находки полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) по суицидальным фенотипам, аннотировать выявленные маркеры, проанализировать их функциональность и найти возможные подтверждения гипотезы о том, что они отражают неспецифический набор генных вариантов, имеющих отношение к стресс-уязвимости как к ключевому эндофенотипу суицидального поведения.

МЕТОДЫ: Поиск материала осуществляли в базе данных PubMed по ключевым словосочетаниям «suicide AND GWAS», «suicidal behavior AND GWAS» с использованием взаимосвязанных источников, что позволило выявить 34 независимых исследования и метаанализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ: За 10 лет с момента своего появления исследования этого типа продемонстрировали значительный прогресс. Оценки SNP-наследуемости суицидального поведения (СП) в ряде случаев приближаются к оценкам наследуемости близнецовым методом. Во многих исследованиях выявляется высокая генетическая корреляция с геномными маркерами наиболее распространённых психических расстройств (депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, посттравматическое стрессовое расстройство), но в то же время обнаруживается и специфическая для СП геномная архитектура. Исследования в рамках стратегии GWAS не выявляют ассоциаций СП с наиболее детально исследованными ранее генами-кандидатами (медиаторные системы мозга, система стресс-реагирования, полиамины и др.). Повторяющиеся геномные находки относятся к трем основным группам: 1) гены, вовлечённые в межклеточные взаимодействия, формирование структур мозга, нейрогенез, воспаление и иммунные реакции; 2) гены, кодирующие рецепторы к нейротрофинам и различные компоненты внутриклеточных сигнальных систем, участвующих в синаптической пластичности, эмбриональном развитии и канцерогенезе; 3) гены, кодирующие различные нейроспецифические белки и регуляторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Стратегия GWAS в сфере суицидологии в основном служит целям более глубокого понимания патофизиологии СП, но при этом демонстрирует растущий потенциал в плане предикции и превенции суицидов, особенно при расчёте полигенного риска, среди определённых контингентов (психиатрические пациенты) и в сочетании с тестами других модальностей. Выявляемый средствами GWAS набор наиболее часто повторяющихся маркеров, с нашей точки зрения, отражает ведущую роль в генезе СП феномена стресс-уязвимости — формируемого в процессе раннего развития эндофенотипа, который впоследствии играет роль ключевого патогенетического механизма суицида.

Keywords: *suicidal behavior; genome-wide associative studies; genomic markers; stress vulnerability*

Ключевые слова: *суицидальное поведение; полногеномные ассоциативные исследования; геномные маркеры; стресс-уязвимость*

ВВЕДЕНИЕ

Изучение генетики суицида имеет давнюю историю. Склонность к самоубийству зачастую носит семейный характер — это замечено уже очень давно и всегда служило основанием для признания роли наследственности в этом трагическом событии, что подтверждено в специальных исследованиях [1]. Задачу оценки дифференциального вклада генов и среды в ту или иную форму поведения, психологическую черту или психическое расстройство решает поведенческая генетика (психогенетика) [1, 2]. Изучение генетики суицида на догеномном этапе построено с использованием семейного и близнецового метода, а также метода приемных детей. Исследования такого типа дают оценки наследуемости суицидального поведения (СП) в пределах 43–55%, отдавая оставшуюся долю влиянию среды в самом широком ее понимании (семья, воспитание, сверстники, стресс жизни, социальные факторы и т.д.) [3, 4].

На следующем этапе изучения вклада наследственности в СП, после секвенирования человеческого генома, и в связи с появлением недорогих методов идентификации вариантов отдельных генов, например, таких как полимеразная цепная реакция, генетика суицида длительное время развивалась в рамках парадигмы генов-кандидатов [2]. С точки зрения патофизиологии и психобиологии основную роль в СП играют такие важнейшие системы мозга, как серотонинергическая, система катехоламинов, ГАМК-ергическая (ГАМК — γ -аминомасляная кислота), система возбуждающих аминокислот, система стресс-реагирования и другие нейробиологические механизмы, определяющие стресс-диатез и связанные с ним основные предрасполагающие черты и паттерны поведения, которые могли бы привести к импульсивным или осознанным самоповреждающим действиям [5]. Однако, несмотря на сотни работ, проведенных в этом направлении, лишь небольшое число выявленных ассоциаций, например, с генами триптофангидроксилазы 2 (*TPH2*), транспортера серотонина (*5-HTT*) и нейротрофического фактора мозгового происхождения (*BDNF*) было подтверждено в независимых исследованиях [6]. В качестве причин частого несовпадения результатов упоминали такие факторы, как небольшие и не всегда моноэтнические выборки и неоднородность фенотипов [6]. СП сопутствует различным психопатологиям,

часть самоубийств совершается на фоне депрессии, биполярного расстройства, алкогольной или наркотической зависимости, а также шизофрении [7]. Это обстоятельство имеет большое значение для российской психиатрии, поскольку предупреждение суицидов среди пациентов с психическими расстройствами по-прежнему представляет собой сложную задачу, на которую направлены специальные исследования в рамках финансируемых государственными фондами программ. В то же время лишь незначительная часть пациентов с этими расстройствами совершает суицид, поэтому наследование СП можно попытаться отделить от наследования психических расстройств. Все это требует углубленного изучения генетических маркеров суицида в сопоставлении с маркерами перечисленных выше психопатологий, а также некоторых черт личности (таких, как агрессивность или импульсивность) [7].

В последние годы наблюдается отход от стратегии генов-кандидатов и переориентация на полногеномный поиск ассоциаций (*genome-wide association study*, GWAS) [8]. Этот тип исследований представляет собой полную противоположность стратегии генов-кандидатов, поскольку предполагает «не отягощенный гипотезами» поиск ассоциаций той или иной черты, патологии или поведения с широким набором полиморфизмов в геноме человека [8]. Ключевыми понятиями в рамках данного подхода становятся такие, как однонуклеотидные полиморфизмы (*single-nucleotide polymorphism*, SNP), наиболее распространенные вариации в геноме человека, их близость к тем или иным идентифицированным кодирующим участкам в геноме, возможное функциональное значение и суммарный вклад в наследуемость той или иной патологии или формы поведения. В основу стратегии GWAS положена концепция «распространенные патологии — распространенные полиморфизмы», то есть имеется в виду, что патологии, имеющие семейный характер с наследуемостью порядка 40%, могут быть объяснены крайне слабым влиянием сотен или тысяч полиморфизмов, также имеющих в популяции частоты аллелей порядка 40% [8]. Множество других соображений из области популяционной генетики — выявление прямых и непрямых эффектов, учет неравновесного сцепления и корреляций между полиморфизмами — привело к концептуальному пониманию, что одновременная

идентификация от 500 тыс. до 1 млн SNP при условии достаточно большой моноэтнической выборки должна обеспечить успешное выявление влияющих маркеров [8]. Инструментарий (диагностические чипы) для таких исследований представляют собой коммерческие продукты компаний «Illumina, Inc.» (США) и «Affymetrix» («Applied Biosystems», США).

Дизайн исследований в рамках данной стратегии в целом сводится к работам по типу «случай-контроль», где по большому числу маркеров сопоставляют популяции, проявляющие или не проявляющие поведение или черту (категориальный вариант) или демонстрирующие некий континуум черты или поведения (дименсиональный вариант). При этом большое влияние оказывают такие факторы, как однородность фенотипа и способы статистической обработки данных, основанные на нетривиальных подходах и специальном программном обеспечении, когда в качестве критерия значимости для всего генома устанавливают значения $p < 7,2 \times 10^{-8}$ [9]. Вдобавок в рамках подхода GWAS используют специальные приемы (например, мультилокусный анализ, анализ с позиций белок-белковых взаимодействий или вероятных биохимических путей), когда набор SNP определяется возможной связью с метаболическими процессами [8]. Из идентифицируемых независимых маркеров риска, связанных с тем или иным расстройством (число которых может варьировать от нескольких десятков до нескольких сотен), на основе данных крупнейших на данный момент или наиболее информативных GWAS формируется оценка полигенного риска (polygenic risk score, PRS) [10]. Ценность PRS заключается в том, что этот показатель при определенных условиях может иметь предиктивное значение для отдельных индивидуумов. Таким образом, эффективность GWAS сильно зависит от объема накопленных данных, объединения выборок, сопоставления с имеющимися базами данных (депозиториями биомедицинских знаний) и используемых методов статистического анализа. Отдельную задачу представляет собой расчет наследуемости патологии с учетом всей суммы выявленных маркеров — так называемой SNP-наследуемости (h^2_{snp}). В целом стратегия GWAS позволяет говорить о «геномной архитектуре» любой сложной черты, поведения или расстройства.

Несмотря на все ограничения, допущения и неопределенность, связанные с самим методом и обработкой

данных, GWAS уже доказали свою эффективность как способ установления геномной архитектуры некоторых заболеваний (например, макулярной дистрофии), а также привели к успехам фармакогенетики, в том числе в области психиатрии и наркологии [11]. В сфере суицидологии GWAS тоже получили немалое распространение несмотря на то, что в этом случае просматривается такая очевидная проблема: завершённое самоубийство (ЗС) — это относительно редкое явление (в глобальном масштабе — порядка 0,014% [12]), которое вряд ли следует расценивать как распространенное состояние. Однако при этом следует иметь в виду, что распространенность суицидальных попыток (СПП) в десятки раз выше, а суицидальные мысли (СМ), по разным данным, могут возникать у 20–30% людей в зависимости от выборки [13]. В то же время эти проявления суицидальности связаны между собой нелинейно, и если СМ и СПП в той или иной степени предсказывают будущие СМ и СПП, то они практически не имеют связи с будущим ЗС [14, 15]. Это говорит о необходимости изучения генетических маркеров для каждого из типов суицидального поведения, что усложняет задачу обобщения результатов GWAS в сфере суицидологии. В связи с этим вполне обоснованным выглядит тот факт, что в рамках международного проекта Psychiatric Genomics Consortium (PGC) сформировались Suicide Working Group и International Suicide Genetics Consortium (ISGC), куда входят исследователи, осуществляющие сбор и курацию постоянно накапливаемых данных, обмен информацией, проведение отдельных GWAS, уточнение фенотипов и выполнение метаанализов [16].

Учитывая все сложности, связанные с таким явлением, как суицид, в исследованиях в области генетики суицидальности используют разные подходы. Так, в последнее время больше внимания стали уделять не только широко распространенным, но и редким геномным вариациям, в том числе и вероятным мутациям *de novo*, что предусматривает такой методический прием, как секвенирование экзома (whole exome sequencing, WES) [17]. В этом случае используют альтернативный подход к выборке, когда необходимо найти и обследовать относительно небольшое число расширенных семей с СП в нескольких поколениях [18]. С точки зрения комбинированного подхода представляет интерес так называемая конвергентная

функциональная геномика (convergent functional genomics), использующая выявление генетических маркеров по РНК в крови. При этом применяют метод обратной транскрипции, а суицидальный риск прогнозируют на основе сопоставления нескольких независимых линий доказательств — генетических данных, психологических опросников, функциональных тестов (например, на стресс-реагирование) и биомаркеров [19]. Тем не менее «классические» GWAS по-прежнему остаются наиболее распространенной стратегией в сфере изучения генетической архитектуры СП.

Результаты проектов GWAS применительно к суицидальным фенотипам обобщались неоднократно. Так, в 2014 году Sokolowski и соавт. подвергли анализу 9 опубликованных на тот момент работ, в результате чего какой-либо общей закономерности установлено не было, и авторы отметили, что полногеномные находки редко воспроизводятся в независимых исследованиях [20]. В то же время были выражены надежды на большой потенциал таких исследований, особенно в плане выявления полигенных эффектов и расчета полигенного риска, а также было обращено внимание на значительное преобладание среди находок генов, вовлеченных в нейрогенез [20]. В 2020 году нами было рассмотрено уже 15 индивидуальных исследований на эту тему, при этом проведена работа по аннотированию всех упоминаемых в них генов, и наблюдаемые ассоциации рассмотрены под углом зрения патогенетической модели стресс-уязвимости как основы для понимания СП [21]. Основное заключение, вытекающее из нашего анализа, сводилось к тому, что GWAS в области СП не дают возможности установить ассоциации с патофизиологически предсказанными нейромедиаторными системами или системой стресс-реагирования, однако позволяют обнаружить большое число ассоциаций с генами, имеющими отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям. Мы высказали предположение, что это является подтверждением моделей стресс-диатеза (или стресс-уязвимости), которые наиболее логично объясняют СП [4, 22]. В таких моделях феномен уязвимости рассматривают как результат действия неблагоприятных факторов

(тяжелый стресс, большое число невзгод и травматических событий) в период раннего развития, а суицид понимают как следствие того, что актуальные стрессоры в более поздние периоды жизни оказывают воздействие на уже «подготовленную почву» [22, 23]. Наиболее важными элементами в рамках этих представлений являются взаимодействия между генетическими факторами и средовыми влияниями, временными рамками этих влияний и теми наиболее чувствительными периодами развития, на которые эти влияния приходятся [21].

Поскольку стресс — это универсальная реакция, которая охватывает практически все системы организма, то вполне ожидаемо получить ассоциации с самыми разными генетическими маркерами, имеющими отношение к различным функциям организма, каждая из которых может вносить свой вклад в уязвимость. При этом может идти речь о нарушениях клеточных механизмов при формировании структур мозга, но также и о нарушениях других систем, например, системы нейрогуморальной регуляции, метаболической и иммунной системы [21]. Мы предположили, что необычный (зачастую необъяснимый с позиций патофизиологии СП) набор генетических маркеров отражает уязвимость к раннему травматическому стрессу, приводя к отклонениям от нормативного развития нервных структур, клеточному дисбалансу в отделах мозга, нарушениям синаптогенеза и нейропластичности со всеми вытекающими отсюда последствиями в виде структурных нарушений, обнаруживаемых методами нейровизуализации [21].

Действительно, в последние годы появляется все больше сведений о том, что у лиц разного возраста с историей СМ и СПП можно обнаружить отличия от нормативного созревания корковых и подкорковых структур, чаще всего — уменьшение объема вентральных и дорзальных отделов префронтальной коры, уменьшение поверхности правой части лобной коры, нарушение связей нижней лобной извилины и височных долей с другими отделами мозга [24–26]. Данные о таких нарушениях в мозге часто противоречивы, группы с СП трудно дифференцировать от групп с депрессией или биполярным расстройством, однако появляется все больше свидетельств того, что СП действительно может быть обусловлено особенностями тех структур мозга, которые ответственны за самоконтроль, рисковое поведение, импульсивность,

аффективные симптомы и ошибки принятия решений [24, 25]. Все вышеизложенное повышает интерес к дальнейшему поиску генетических маркеров суицидальности, в том числе посредством GWAS.

Необходимо отметить, что за несколько лет, прошедших с момента проведения нашего обзора [21], были опубликованы результаты нескольких новых GWAS в области СП, опирающиеся на все более многочисленные выборки, а также появились новые обобщающие аналитические работы. Так, относительно недавно опубликовали всесторонний обзор, одновременно посвященный генетике и эпигенетике СП во всех его проявлениях (несуицидальные самоповреждения, СМ, СПП, ЗС) с охватом всех известных генетических подходов [27]. Авторы обработали данные 31 классического GWAS, 7 полногеномных исследований с использованием вариаций копий генов (copy number variation, CNV) в качестве маркеров, 4 полноэкзомных исследований с выявлением редких маркеров, 39 исследований с оценкой полигенного риска, 4 исследований, построенных по принципу linkage studies (анализ сцепленного наследования), 438 исследований в рамках стратегии генов-кандидатов, из которых в 53 оценивали взаимодействие генов и среды (gene-environment interaction, GxE), 7 исследований с использованием менделевской рандомизации, 16 полноэпигеномных ассоциативных исследований (epigenome-wide association study, EWAS), 36 исследований, направленных на выявление метилирования ДНК генов-кандидатов, 13 работ по некодирующим РНК и 6 работ по выявлению модификаций гистонов [27]. В рамках этого всестороннего обзора авторы в разделе, посвященном GWAS, ограничились перечислением тех разнообразных клеточных и нейрометаболических путей, которые оказались среди выявленных сигналов, и уделили меньше внимания их функциональности и значению для понимания патофизиологии СП.

Цель настоящего обзора заключалась в том, чтобы систематизировать находки GWAS по суицидальным фенотипам, аннотировать выявленные маркеры, проанализировать их функциональность и найти возможные подтверждения ранее высказанного предположения, что они отражают неспецифический набор генных вариантов, имеющих отношение к стресс-уязвимости как к ключевому эндотипу СП. Вторичной целью было выйти на более высокий уровень обобщения и патогенетического

объяснения СП, чем техническое перечисление вовлеченных в ассоциации процессов или генов, представленное в обзоре [27]. Учитывая то, что в этой области постоянно появляются новые работы, одной из задач было охватить максимально возможное число публикаций, существовавших на конец 2023 года (прежде всего оригинальные GWAS, но также и мета-анализы). Такой обзор мог бы выступить в качестве полезной информационной базы для аналогичных исследований, которые проводятся в России.

МЕТОДЫ

Источники информации, стратегия поиска и критерии отбора

Обзор является итогом мониторинга всех новых появляющихся оригинальных исследований и обзоров, посвященных использованию и результативности стратегии GWAS применительно к сфере суицидологии, опубликованных начиная с 2014 года. Настоящая работа, связанная с аннотированием всех маркеров и составлением информативной таблицы источников, выполнена в период с января по декабрь 2023 года. Нами производился поиск источников, опубликованных в электронной англоязычной текстовой базе данных PubMed, по следующим ключевым словам: «suicide AND GWAS», «suicidal behavior AND GWAS». Кроме того, принимали во внимание взаимосвязанные источники, в том числе ссылки из предшествующих оригинальных исследований, данные ранее опубликованных обзоров (в том числе и наших собственных) и аналитических статей ведущих специалистов в этой области. С целью обобщения данных анализу подвергнуты все обнаруженные на декабрь 2023 года источники, всего 34 оригинальные работы. Включали публикации по всем суицидальным фенотипам вне зависимости от использованных определений СП, СМ и СПП. При этом анализировали только «классические» GWAS, первичной целью которых было проведение полногеномных ассоциативных исследований на основе высокоплотного сканирования и где в качестве маркеров использовали SNP. Данный обзор не является систематическим и не претендует на такую роль, согласно замыслу и задекларированной цели он направлен на поиск подтверждений ранее высказанных гипотез относительно того, почему суицидальные фенотипы ассоциированы с порой трудно объяснимыми геномными маркерами.

Анализ результатов

Обнаруженные и отобранные для анализа публикации изучали в полнотекстовом варианте, в том числе включая дополнительную информацию, размещенную на сайтах журналов. Необходимые сведения выкопировывали и сводили в таблицу (табл. S1 в Приложении). Полученные данные рассматривали под следующим углом зрения:

- повышенное внимание к выборке, ее характеристикам, способам учета суицидального поведения и мышления;
- учет исключительно полногеномных маркеров (некоторые проекты GWAS в качестве дополнительной меры использовали стратегию генов-кандидатов на одной и той же выборке, что приводило к избыточному числу упоминаемых генов);
- широкий подход к анализу маркеров, то есть включение полиморфизмов в список не только исключительно при уровне значимости $p < 7 \times 10^{-8}$, но и номинальных (предположительных), то есть при значениях порядка $p < N \times 10^{-7-6}$;
- особое внимание к показателю SNP-наследования;
- обязательное аннотирование ближайших генов и сопоставительный анализ их воспроизводимости на всем массиве данных.

Источником сведений о функциональной роли упоминаемых генов послужили ресурсы:

<https://www.genecards.org/>;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>;

<https://www.uniprot.org>.

Все проанализированные публикации [28–61] сведены в табл. S1 в Приложении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эволюция методологии и результативность GWAS по суицидальным фенотипам

Если первые работы этого типа фактически были «побочным» результатом фармакогенетических проектов, в которых у части пациентов в процессе лечения наблюдалось усиление суицидальных тенденций, что и стало предметом рассмотрения [28–30], то все последующие проекты уже были целенаправленными исследованиями, посвященными СП или суицидальному мышлению. Так, если в работах [28–30] суицидальный фенотип представлял собой ответ на единственный вопрос о СМ из широко

используемых опросников на симптомы депрессии, то в других исследованиях [31–33] уже были использованы прямые вопросы относительно СП из структурированных диагностических интервью. Среди всех вошедших в обзор исследований СМ в качестве фенотипа представлены в 15 (45,5%), СПП — в 25 (75,8%), а ЗС — в 9 (27,3%) работах. В значительном числе исследований ($n=14$) одновременно учитывались и СМ, и СПП, а иногда и ЗС, что и приводит к общей сумме более чем 100%.

В качестве инструментов для выявления и описания фенотипов различные авторы использовали отдельные вопросы из разных шкал на депрессию, Колумбийскую шкалу оценки тяжести суицида, Шкалу суицидальной идеации Бека, Шкалу намеренности суицидального акта Бека, а также, разделы, посвященные суицидальным тенденциям из психиатрических диагностических инструментов SCAN, CIDI 2.1, SCID и MINI (см. табл. S1). В ряде работ, особенно опубликованных в последние годы, авторы применяли собственные подходы, основанные на ранжировании суицидальности, как, например, в статье Zai и соавт. [54]. Такие приемы (оценка в баллах от 0 до 4–5 в зависимости от наличия СМ и СП и их тяжести) позволяют говорить о так называемой порядковой или ординальной суицидальности [27]. Кроме того, в ряде работ используются медицинские базы данных (национальные или региональные регистры смертности, психических расстройств, данные фронтальных оценок здоровья или потребления алкоголя среди больших контингентов), а в ряде случаев — еще и данные онлайн-опросов относительно своего психологического состояния или специализированных опросов, например, военных контингентов или ветеранов войн (см. табл. S1).

Таким образом, в GWAS по суицидальности применяется большое разнообразие фенотипов, выходящее за рамки трех основных показателей — СМ, СПП и ЗС. Все это, несомненно, отражается на результатах GWAS и их воспроизводимости. В связи с этим в настоящее время группа специалистов из состава Suicide Working Group of PGC работает над протоколом по стандартизации фенотипов. Поскольку в некоторых GWAS в том числе использованы показатели несуйцидальных самоповреждений (НССП), необходимо четкое отделение суицидальных тенденций от иных самоповреждений и достижение однотипности дефиниций.

Рассмотрев такой показатель, как размер и характеристики выборки, можно прийти к следующему заключению. В самых первых работах, объектом в которых выступали пациенты с депрессией и биполярным расстройством (БР), размер выборки определялся дизайном фармакогенетических задач и был равен от 400 до 2000 человек, среди которых 10–25% составляли лица с усилением СМ в процессе лечения. В последовавших после этого исследованиях с учетом специфики (пациенты с шизофренией, депрессией, семейные выборки и так далее) выборка могла составлять от нескольких десятков до нескольких тысяч человек. Практически во всех исследованиях, особенно при получении негативных результатов, авторы высказывали предположения, что с увеличением размера выборки можно будет добиться успеха. Логическим развитием стало объединение когорт по признаку наличия расстройства и суицидальных проявлений, при этом важным моментом оказалось использование больших баз данных генотипированных индивидуумов (например, UK BioBank). В последнем метаанализе объем выборки достиг более чем 40 тыс. человек (собранных из 22 когорт) с различными проявлениями суицидальности при более чем 900 тыс. контролей (см. табл. S1) [61]. При этом генотипирование осуществляли с использованием различных вариантов чипов производства «Illumina, Inc.» и «Affymetrics».

В контексте нашего анализа наибольший интерес представляет результативность GWAS, под которой можно понимать выявление ассоциаций с определенными маркерами, их повторяемость и ценность с точки зрения функциональной геномики. Если в ранних (2015–2019 гг.) работах значимых широкогеномных ассоциаций как правило не обнаруживали, а найденные маркеры рассматривали как предположительные (номинальные), то начиная с исследования Strawbridge и соавт. [43] при опоре на большие контингенты и данные биобанков стали чаще выявлять маркеры при заданных критериях значимости ($p < 5-7 \times 10^{-8}$). Чем большим было число случаев и контролей, тем с большей вероятностью обнаруживали такие маркеры (см. табл. S1). Наивысшей эффективностью в этом отношении обладали метаанализы Mullins и соавт. [57], Kimbrel и соавт. [60] и Docherty и соавт. [61].

В то же время во всех исследованиях подтвердили ранее замеченную закономерность, которая была

отражена в опубликованных до этого обзорных работах [20, 21, 27]. Речь, в частности, идет о том, что GWAS в области СП не подтверждают ассоциаций с наиболее ожидаемыми (каноническими) генами, принадлежащими моноаминовой и другим нейромедиаторным системам мозга, системе стресс-реагирования, системе нейротрофинов и другим системам, которые ранее были предметом многочисленных исследований в рамках стратегии генов-кандидатов. В то же время выявляется большое число ассоциаций с генами, продукты которых, на первый взгляд, довольно трудно связать с патофизиологией СП. Ситуацию позволяет прояснить анализ метаболических путей, анализ обогащения по функциональному признаку и анализ белок-белковых взаимодействий. Такое обобщение представлено, например, уже в работе Galfalvy и соавт., в которой выделены такие широкие кластеры, как «Клеточная сборка и организация», «Развитие и функционирование нервной системы», «Гибель и выживание клеток», «Иммунные заболевания», «Инфекционные заболевания» и «Воспалительный ответ» [41].

Расчет полигенного риска и воспроизводимость GWAS

Расчет полигенного риска — широко используемый прием, присутствующий во множестве рассмотренных исследований. В работе Sokolowski и соавт. на фоне того, что по результатам GWAS ни один маркер не достиг полногеномной значимости, использовали комбинированный подход, когда были рассчитаны PRS для набора генов, «онтологически принадлежащих неврологическим функциям, процессам развития и синаптическим процессам» [36]. На этом основании авторы представили набор из 590 полигенов, ассоциированных с СПП; многие из которых оказались связаны с такими процессами, как клеточная адгезия и миграция, внутриклеточные сигнальные системы, в том числе ассоциированные с малыми гуанозинтрифосфат гидролазами (ГТФазами) и рецепторными тирозинкиназами. Все эти системы так или иначе связаны с гибелью и выживанием нейроцитов и синаптической пластичностью, то есть с развитием и формированием центральной нервной системы, в том числе при различных внешних (стрессовых) воздействиях [36]. В этой же работе был представлен список из 16 ассоциированных с СПП генов, которые

ранее были замечены в числе маркеров СП, а именно: *BDNF*, *CDH10*, *CDH12*, *CDH13*, *CDH9*, *CREB1*, *DLK1*, *DLK2*, *EFEMP1*, *FOXN3*, *IL2*, *LSAMP*, *NCAM1*, *NGF*, *NTRK2* и *TBC1D1*. В числе этих маркеров — гены, кодирующие известные факторы роста нервов, их рецепторы, белки-кадгерины (основные факторы клеточной адгезии), транскрипционные факторы, другие факторы клеточного роста и дифференцировки.

В связи с этим интересно проанализировать табл. S1 с точки зрения воспроизводимости результатов различных GWAS. В нашем обзоре первых 15 GWAS по суицидальным фенотипам с 2009 по 2015 год было установлено 4 гена, повторившихся в различных независимых исследованиях (*NTRK2*, *FOXN3*, *LSAMP* и *CTNNA3*) [21]. На данный момент по итогам анализа 34 работ нами обнаружено 27 повторяющихся генов, в том числе 8 генов, вовлеченных в межклеточные взаимодействия, нейрогенез и иммунные реакции, а именно: *LSAMP* (белок клеточной адгезии — участвует в целеуказании для отростков при развитии центральной нервной системы); *CDH13* (кадгерин 13 — член семейства основных Ca-зависимых регуляторов клеточной адгезии, тормозит рост аксонов при дифференцировке); *CNTN5* (контактин — член суперсемейства иммуноглобулинов, участвует в клеточных взаимодействиях); *NCAM1* (белок клеточной адгезии — член суперсемейства иммуноглобулинов); *DCC* (рецептор нетрина 1 — молекула адгезии, фактор, направляющий рост аксонов); *SEMA3A* (семафорин 3A — секретируемый иммуноглобулин, может выступать в качестве нейрорепульсивного или нейроаттрактивного агента, необходим для нормального развития нейроцитов); *NLGN1* (нейролигин — поверхностный нейрональный белок, фактор синаптической пластичности); *CTNNA3* (белок семейства винкулина/ α -катенина, участвует в межклеточных взаимодействиях). Также идентифицировано 2 гена, продукты которых связаны с состоянием межклеточного матрикса: *HS3ST1* (гепаран-сульфат-сульфотрансфераза — фермент синтеза антикоагулянта гепаран-сульфата) и *ABI3BP* (белок, связывающий гепарин и глюкозаминогликан). Таким образом, самая многочисленная группа генов ($n=10$) так или иначе имеет отношение к межклеточным взаимодействиям, что критически важно для процессов раннего развития нервной ткани и поддержания ее состояния на протяжении жизни индивидуума.

На втором месте по численности ($n=8$) оказалась группа генов, кодирующих рецепторы к нейротрофинам и компоненты внутриклеточных сигнальных систем, которые также вовлечены в процессы синаптической пластичности, нейрогенеза, эмбрионального развития и канцерогенеза, а именно: *GFRA1* (рецептор нейротрофинов GDNF и NTN); *NTRK2* (мембранная тирозинкиназа — рецептор нейротрофина BDNF); *RHEB* (универсальный GTP-связывающий белок — участвует в регуляции клеточного цикла и канцерогенеза у человека); *STK3* (серин/треониновая протеинкиназа — участвует в регуляции апоптоза, тормозит пролиферацию и рост опухолей); *SOX5* (транскрипционный фактор, имеющий отношение к гену *SRY* — важнейшему фактору, определяющему мужской пол, вовлеченному в эмбриональное развитие); *PDE4B* (фосфодиэстераза 4B — фактор внутриклеточного сигналинга); *RGS18* (регулятор G-белок-зависимой сигнальной системы) и *ZNF406* (цинковый палец ZFAT — участвует в регуляции транскрипции и иммунного ответа).

Третья сборная группа включает 9 генов, сюда вошли продукты, которые объединяет лишь то, что многие из них являются нейроспецифическими белками или имеют отношение к функциям нервной ткани. Это такие гены, как *BRINP3/FAM5C* (индуцируемый ретиноевой кислотой нейроспецифичный белок); *LRRTM4* (трансмембранный белок нервной ткани, обогащенный лейциновыми повторами); *LINC01392* (некодирующая РНК с неизвестными функциями); *MHC* (главный комплекс гистосовместимости); *SLC6A9* (транспортёр глицина); *FURIN* (субтилизин-подобная протеинконвертаза); *CACNG2* (субъединица кальциевого потенциал-зависимого канала); *FOXN3* (forkhead/winged helix transcription factor — транскрипционный фактор, который предположительно участвует в устранении ошибок при транскрипции); *LUZP2* (лейциновая «застежка-молния» — белок, предположительно вовлеченный в патогенез болезни Альцгеймера).

Таким образом, мы наблюдаем очевидный прогресс в плане воспроизводимости результатов GWAS в области суицидологии за последние 10 лет, при этом накапливается все больше данных в пользу того, что обнаруживаемые маркеры ассоциированы не с нейрорхимическими процессами и основными медиаторными системами, а с механизмами формирования клеточного состава нервной ткани, нейропластичности,

поддержания нейрональных и глиальных клеточных взаимодействий, гибелью и выживанием нейроцитов, сигнальными системами и иммунными реакциями. Эти механизмы вполне могут быть связаны с возникновением структурных нарушений в развивающемся мозге при ранних стрессовых воздействиях, формируя стресс-уязвимость — ведущий трансдиагностический эндотип, который может послужить основой как для собственно СП, так и психических расстройств, большинство которых так или иначе связано со стрессом [62].

Взаимодействие генов и среды по данным GWAS

Решающая роль в генетике СП принадлежит взаимодействиям генов и среды, поскольку наследуется не сам признак, а уязвимость к среде. Это положение подтверждается теми немногочисленными GWAS, в которых удавалось оценить такое взаимодействие. Так, в работе Wendt и соавт. было идентифицировано несколько полногеномных маркеров, причем отличающихся у мужчин и женщин, которые демонстрировали взаимодействие суицидальности с различными средовыми психотравмирующими факторами, уровнем социальной поддержки и социоэкономическим статусом [55]. При этом обнаружили значимые GxE-ассоциации этих маркеров с данными нейровизуализации, в частности с объемом гиппокампа, миндалины и структурными особенностями пучков белого вещества, интегрирующих структуры мозга, вовлеченные в целенаправленное поведение. Один из полиморфизмов, в том числе ассоциированный с геном *CHST14* (карбогидрат-сульфотрансфераза — участвует в синтезе мукополисахаридов), показал взаимодействие с пережитым в детстве и в более позднем возрасте физическим и сексуальным насилием. Авторы пришли к выводу, что установленные взаимосвязи и взаимодействия указывают на синаптическую пластичность как на возможную мишень коррекции суицидальности и посттравматических состояний [55].

Используя различные подходы, в ряде других работ последних лет с помощью GWAS обнаружили генетические маркеры и ассоциации суицидальности с различными физиологическими и психобиологическими характеристиками. Так, в работе Levey и соавт. на материале проекта по изучению суицидальных рисков среди военнослужащих армии США был использован

подход, позволяющий оценить тяжесть СМ и суицидальных действий (ординальная суицидальность) [46]. При этом были определены ассоциации с генами *LDHB* (лактатдегидрогеназа, анаэробный обмен), *FAH* (катаболизм тирозина) и *ARNTL2* (регуляция циркадианного ритма) [46]. В работе Brick и соавт. обнаружилась ассоциация с геном *SEMA3A*, кодирующим белок семафорин 3А — секретируемый иммуноглобулин, который необходим для нормального развития нейроцитов [47]. Этот ген также связан с коморбидной алкогольной зависимостью и депрессией, воспалительными процессами и патогенезом астмы. Интересно, что при этом наблюдалась значимая генетическая корреляция с нейрокогнитивными функциями, в частности с выполнением задач на идентификацию лицевой экспрессии [47]. В работе Russel и соавт. исследователи при помощи процедуры менделевской рандомизации установили ассоциацию между компонентами иммунной системы (интерлейкином 6 и С-реактивным белком) и самоповреждениями различной модальности (несуицидальными и суицидальными), тем самым подчеркивая связь между этими видами поведения [51]. Аналогичные результаты о генетической корреляции между СМ и несуицидальными самоповреждающими действиями получены в работе Campos и соавт. [52]. Связь СМ с различными зависимостями, опосредованная набором маркеров на хромосоме 16, определена и в работе Polimanti и соавт. [53].

Таким образом, с одной стороны, проведенный нами анализ подтверждает высказанные ранее гипотезы о роли обнаруживаемых генетических маркеров в формировании клеточных и регуляторных механизмов стресс-уязвимости, но он также и указывает на связь суицидальных фенотипов с различными патогенетически обоснованными явлениями — иммунными реакциями, которые прослеживаются при различных психических расстройствах как трансдиагностический феномен, а также с самоповреждающим поведением и зависимостями. В связи с этим особый интерес представляют такие аспекты, как перекрывание с различными психическими заболеваниями, являющимися факторами высокого риска суицида.

Генетическая корреляция с психическими расстройствами по данным GWAS

Вопрос о том, какие общие полигены несут риск развития одновременно депрессии (или других

психических расстройств) и СП, и можно ли дифференцировать полигенные влияния, повышающие риск суицида при психических нарушениях, от собственно связанных с расстройствами, является одним из ключевых, и его затрагивают во многих работах [36, 37, 39–41, 44, 48, 49, 53, 54, 56, 57, 59, 61]. Практически во всех исследованиях такого типа устанавливали общие генотипы для СМ, СПП, ЗС и клинических фенотипов. Так, Sokolowski и соавт еще в 2016 году [36] обнаружили 750 генов, связанных с развитием нервной ткани, в большей мере присущих СПП, чем психиатрическим диагнозам. В то же время, пользуясь базами данных PGC по шизофрении (SCZ), БР и депрессии, они показали ассоциацию полигенов PGC-SCZ с СПП у пациентов как с диагнозами, так и без таковых и охарактеризовали маркеры перекрытия между PGC-SCZ и пациентами с СПП без диагнозов. Эти 590 маркеров также оказались в основном связаны с генами нейронального развития, что подчеркивает значение общих генов уязвимости для СПП и психических расстройств, в частности шизофрении, в том числе при отсутствии этого диагноза [36].

Mullins и соавт., используя данные нескольких клинических когорт (с депрессией, БР и шизофренией), рассчитали PRS для СПП при каждой из патологий, проведя после этого метаанализ [44]. Оказалось, что генетическая предрасположенность к тяжелой депрессии повышает риск СПП у пациентов с депрессией, БР и шизофренией. Авторы считают, что генетическая этиология СПП может быть и уникальной, и частично общей с тяжелой депрессией. Иными словами, лица, совершающие СПП, несут бремя аллелей риска депрессии, а не просто более высокую генетическую нагрузку, отвечающую за то психическое расстройство, от которого они страдают согласно диагнозам.

Предиктивная сила PRS в области психиатрии пока невелика: в предыдущих исследованиях было показано, что PRS при тяжелой депрессии объясняют приблизительно 2% различий в статусе пациентов с депрессией [63]. В то же время, исходя из результатов работы Mullins и соавт., PRS является перспективным показателем для оценки суицидального риска среди психиатрических пациентов, особенно по мере увеличения объема международных баз данных и накопления собственного генетического материала для различных этнических групп [44].

В этом отношении также весьма показательны работы Docherty и соавт. [50] и Li и соавт. [59]. В работе Docherty и соавт. на материале 3413 случаев ЗС (штат Юта, США) и более 14 тыс. контролей европейского происхождения помимо выявления нескольких высокозначимых полногеномных маркеров (см. табл. S1) были установлены генетические корреляции с рядом психиатрических и психологических черт и переменных. Среди них оказались (в порядке возрастания силы эффекта): потребление алкоголя, расстройства аутистического спектра, уровень IQ в детском возрасте, одиночество, депрессивная симптоматика, нарушение саморегуляции (расторженность) и диагнозы депрессии и шизофрении [50]. В работе Li и соавт. (на этом же материале, а также после метаанализа с использованием 8315 случаев и более 256 тыс. контролей европейского происхождения) получены положительные генетические корреляции между ЗС и депрессией, тревогой, стрессом, нарушениями сна, шизофренией и болевым синдромом, а также негативные корреляции в отношении курения и уровня образования/интеллекта [59]. Кроме того, в этой же работе при анализе дополнительных когорт установлены позитивные генетические корреляции между ЗС и БР, посттравматическим стрессовым расстройством, генерализованным тревожным расстройством, расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), химическими зависимостями, нейротизмом, содержанием триглицеридов и холестерина в сыворотке крови и негативные — с субъективно оцениваемым благополучием, объемом внутричерепного пространства и когнитивными функциями [59]. Таким образом, PRS по итогам GWAS все чаще демонстрируют определенную предиктивную силу, логически объяснимую с позиций наших знаний о факторах риска и патогенезе СП.

Показатели SNP-наследуемости по данным GWAS

Следует отметить, что по мере увеличения размера выборок и включения в анализ больших когорт из различных баз данных уточняются и показатели SNP-наследуемости (см. табл. S1). Они колеблются в довольно значительных пределах: от 1–2% [34, 58] до 24–48% [45, 46, 50] (последнее уже приближается к оценкам, полученным близнецовым методом [3]).

В то же время в большинстве работ приводятся оценки порядка 5–10% [43, 44, 49, 52, 57, 59, 61]. При этом, если для СПП значения h^2_{snp} чаще остаются в пределах 5–7%, то для ЗС они уже достигают 24,5% [50], что можно расценивать как следствие большей определенности фенотипа. Таким образом, преодолевается разрыв между оценками наследуемости по данным психогенетики и молекулярной генетики, характерный для психической патологии [64], который ставил под вопрос ценность полигенной оценки риска в целом [65]. Этому явлению, известному как «исчезновение наследуемости», можно найти различные объяснения [66]. Так, высказывались предположения о том, что множество распространенных вариантов с малыми эффектами еще только предстоит обнаружить, что влияние оказывают редкие варианты с выраженными эффектами, которые не обнаруживаются при генотипировании стандартными средствами GWAS, а также об избыточных оценках наследуемости при использовании психогенетических подходов [66]. В связи с этим интересно, что самые высокие оценки h^2_{snp} (35–48%) получены для моноэтнических образцов (Япония) [45], в то время как метаанализы полиэтнических когорт дают лишь средние значения [57, 59, 61].

Метаанализы результатов GWAS

Итоги метаанализов последних лет представляют наибольший интерес. Так, в работе Mullins и соавт. [57] число случаев СПП составило 29 782 при числе контролей 519 961 (все — из базы данных ISGC), при этом были использованы методы анализа, позволяющие исключить генетические влияния на СПП, опосредованные психическими расстройствами. Геномной значимости для СПП достигли 2 локуса: главный комплекс гистосовместимости и межгенный локус на хромосоме 7, причем последний оставался связанным с СПП после исключения влияния психических расстройств и реплицировался в независимой когорте; локус также оказался вовлечен в рисковое поведение, курение и нарушения сна [57]. В этом метаанализе установили 6 генов, которые ранее упоминались и в предыдущих работах (см. табл. S1). В метаанализе Li и соавт. [59] таких генов было уже 10, причем авторы обращают основное внимание на ген *NLGN1*, который кодирует белок нейролиггин из семейства постсинаптических нейрональных белков. Белки из этого

семейства выступают в качестве лигандов для пре-синаптических агентов β -нейрексинов и вовлечены в формирование и ремоделирование синапсов в центральной нервной системе [59]. Представляет интерес также ген *ROBO2*, варианты которого ассоциированы с принадлежностью к утреннему хроно-типу (в связи с этим интересно вновь упомянуть ген *ARNTL2* из работы [46], связанный с циркадианными ритмами), а также с курением и математическими способностями [59].

Масштабный метаанализ был выполнен группой Kimbrel и соавт. в рамках программы «Миллион ветеранов», появление которой связано со стремлением купировать резкий рост числа суицидов среди ветеранов войн и военных конфликтов США [60]. В анализ вошли данные 633 778 генотипированных ветеранов, у 19% которых имелись те или иные формы СП, в качестве образца репликации использовали когорты из коллекции ISGC. Особенностью этого метаанализа является четкое разделение по принципу происхождения (европейцы, африканская, азиатская и латиноамериканская группа — на базе подхода, учитывающего происхождение, расу и этничность) и определение маркеров, присущих всем указанным группам, а также специфических для каждой из них. В метаанализе установлено более 200 высокозначимых индивидуальных маркеров, в том числе новых, таких как *ESR1* (рецептор к эстрогену), *TRAF3* (рецептор фактора некроза опухоли), *METTL15* (митохондриальная метилтрансфераза) и *MKNK1* (протеинкиназа, вовлеченная в стресс-реагирование) [60]. Анализ обогащения по функциональному признаку с использованием GWAS-каталога FUMA (Functional Mapping and Annotation of Genome-Wide Association Studies, <https://fuma.ctglab.nl/>) помог идентифицировать универсальные для всех этнических групп маркеры, экспрессируемые в мозге и в гипофизе, связанные с синаптическими механизмами, убиквитинированием, синтезом паратиреоидного гормона, аксональными взаимодействиями, дофаминергическими, глутаматергическими и окситоциновыми синапсами в мозге, внутриклеточным cAMP-зависимыми путями и клеточной адгезией. Самую высокую генетическую корреляцию ($r > 0,75$) наблюдали между СП и депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством, в то время как с шизофренией и БР она была существенно ниже ($r = 0,36 - 0,29$) [60].

Наиболее полный на данный момент метаанализ выполнен группой Docherty и соавт., фенотипом в нем выступала СПП [61]. Выборка, собранная ISGC, включала данные о 43 871 случаях СПП из 22 когорт при числе контролей, приближающемся к миллиону с учетом происхождения, при этом значительная часть контролей была оценена клинически на предмет психических расстройств. В результате идентифицировали 12 локусов при $p < 5 \times 10^{-8}$. Ближайшими генами оказались: *DRD2* (рецептор дофамина 2-го типа), *SLC6A9* (транспортер глицина), *FURIN* (субтилизин-подобная протеинконвертаза), *NLGN1* (нейролиггин), *SOX5* (транскрипционный фактор), *PDE4B* (фосфодиэстераза В) и *CACNG2* (субъединица кальциевого потенциал-зависимого канала). Все эти маркеры совпадают с ранее идентифицированными в других исследованиях (см. табл. S1). Авторами установлена общая генетическая варибельность СПП с СДВГ, курением и толерантностью к риску, в том числе после учета влияния коморбидных БР и посттравматического стрессового расстройства. Кроме того, множественный анализ позволил выявить 519 значимых множеств генов, затрагивающих такие сферы, как эпигенетические механизмы, регуляция и транскрипция генома, клеточные механизмы стресс-реагирования, репарация ДНК и иммунные реакции [61]. В работе также обнаружено значительное генетическое перекрытие с генами, ассоциированными с различными психическими и соматическими состояниями, в частности с курением, СДВГ, толерантностью к риску (характеристика, имеющая отношение к импульсивности и рисковому поведению) и легочной патологией. Авторы подчеркивают, что многие находки в метаанализе, касающиеся вовлеченности генов, связанных с эпигенетической регуляцией, а также выявленное перекрытие с психическими расстройствами, сочетаются с представлениями о стресс-диатезе как о ведущем патогенетическом механизме суицида [61].

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация данных

По итогам анализа 34 оригинальных исследований и метаанализов нами определены и аннотированы 27 повторяющихся геномных маркеров, ассоциированных с различными суицидальными фенотипами. Если рассматривать каждый из них в отдельности, по-прежнему трудно объяснить их роль с точки

зрения прямого участия в СП. В то же время все чаще повторяющиеся в различных исследованиях гены и их продукты, на наш взгляд, можно уложить в определенную патогенетическую схему. Эта схема наиболее логично связана со стрессовыми воздействиями и феноменом стресс-уязвимости, который во многих моделях суицида рассматривают как ведущий эндотип СП [5, 21, 22]. Наличие ассоциаций с генами, вовлеченными в процессы формирования нервной ткани, нейропластичность, синаптогенез, клеточные взаимодействия и иммунные реакции в сочетании с накапливающимися данными эпигенетического характера и данными нейровизуализации, логично объясняет суицид как следствие ранних травматических воздействий и последующего взаимодействия этой «инкубированной травмы» с актуальными стрессорами жизни [21]. В этой схеме столь же логично выглядит роль психических расстройств, генетическая архитектура которых отчасти перекрывается с таковой для СП, и которые также в значительной степени обусловлены стресс-уязвимостью и взаимодействиями генов и среды [62]. Схема не претендует на полноту и универсальность, однако предоставляет возможность анализировать все новые находки будущих GWAS с точки зрения их соответствия этой концепции, что облегчает трактовку разнородных данных, получаемых в ходе исследований подобного рода.

Суицид — это исключительно сложный и многоаспектный полиэтиологический поведенческий феномен, в котором сочетаются нейробиологические, психиатрические, психологические и социальные причины и факторы. Одним из важнейших нерешенных вопросов, вызывающих споры, является вопрос о том, можно ли считать СП самостоятельной эволюционно сформировавшейся формой поведения или осложнением психических расстройств, особенно таких, как депрессия, пограничное расстройство личности или шизофрения. Результаты крупных метаанализов, выполненных в рамках ISGC, подчеркивают наличие геномной архитектуры, присущей только СП [67]. В то же время, в исследованиях на больших контингентах с использованием приемов классической психогенетики утверждается, что психические заболевания у родителей объясняют почти половину генетической передачи попыток самоубийства, но не влияют на передачу путем воспитания [68].

При том склонность к самоубийству также частично наследуется, но несмотря на то, что СПП и ЗС в генетическом плане отчасти взаимно перекрываются, они тем не менее отражают существование двух различных контингентов лиц: тех, кто совершает только попытки, и тех, кто на самом деле кончает с собой [68].

В связи с этим уточнение геномной архитектуры СП как трансдиагностического фенотипа в контексте основных психопатологий, причем не только депрессии, но и других расстройств, а также психологических конструктов, лежащих в основе СП, позволяет лучше понять механизмы СП, особенно с учетом того, что стресс-уязвимость может быть эндофенотипом как СП, так и психопатологий. Исследование генетики суицида с использованием стратегии GWAS будет развиваться (и уже развивается) в направлении совершенствования методов анализа, накопления геномных данных, привлечения мультиомиксных данных (эпигеномика, протеомика, метаболомика, микробиомика) [69], поэтому вопрос обобщения этих данных с позиций патогенеза СП всегда будет находиться на повестке дня.

Ограничения

Обзор носит описательный характер, использованная нами схема поиска ограничена, что, возможно, отразилось на характере проанализированных данных. Это, а также концентрация исключительно на SNP при том, что существуют и другие маркеры, является основным ограничением работы.

Практическая ценность GWAS по суицидам

На данном этапе трудно ожидать прогностической ценности генетических маркеров в общей популяции, однако среди контингентов с высоким риском (например, среди пациентов психиатрических клиник) это представляется весьма реалистичным. В особенности это касается расчетов полигенного риска, который предоставляет все большие предиктивные возможности, в том числе на индивидуальном уровне, при условии выявления заданного набора маркеров и сопоставления с постоянно накапливающимися базами генетических данных. Несмотря на многие неопределенности и разнообразие аналитических подходов, результаты GWAS в сфере суицидологии постепенно, по мере достижения большей численности собираемых

образцов, при учете этничности и по мере пополнения международных баз генетической информации, позволяют не только подтвердить некоторые патогенетические гипотезы, но и дают основание надеяться (в сочетании с тестами различной модальности) на их практическое применение для предикции и превенции суицидов, что является конечной целью всех исследований в этой области.

Перспективы дальнейших исследований

По итогам нашего обзора можно высказать мнение, что повышение эффективности суицидологических исследований с использованием стратегии GWAS связано с несколькими направлениями, а именно:

- стандартизация фенотипов на основе более точных определений всех проявлений СП;
- использование клинически наиболее хорошо себя зарекомендовавших шкал суицидального риска;
- увеличение численности выборок и их стандартизация с точки зрения этнической принадлежности и происхождения;
- однородность клинических образцов и их детальная психиатрическая верификация;
- стратификация образцов по признаку возраста с фокусом на подростков и молодежь, а также по полу — на мужчин и женщин;
- интеграция генетических данных с психологическими конструктами суицида;
- широкое использование международных баз генетической информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруживаемый посредством GWAS набор наиболее часто повторяющихся маркеров, с нашей точки зрения, отражает ведущую роль в генезе СП феномена стресс-уязвимости — формируемого в процессе раннего развития эндофенотипа, который впоследствии играет роль ключевого патогенетического механизма суицида. Стратегия GWAS в сфере суицидологии в основном служит целям более глубокого понимания патофизиологии СП, но при этом демонстрирует растущий потенциал в плане предикции и превенции суицидов (особенно при расчете полигенного риска) среди определенного контингента людей (психиатрические пациенты) и в сочетании с тестами других модальностей.

История публикации

Статья поступила: 10.01.2024

Статья принята: 10.06.2024

Публикация: 24.06.2024

Вклад авторов: Все авторы приняли участие в подготовке и утвердили окончательный вариант рукописи.

Финансирование: Исследование поддержано РФФ (грант № 23-15-00347).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные данные

Дополнительные материалы к данной статье можно найти в онлайн-версии:

Табл. S1: <https://doi.org/10.17816/CP15495-145289>

Цитировать:

Розанов В.А., Мазо Г.Э. Использование стратегии полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для идентификации генетических маркеров суицидального поведения: описательный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, No 3. CP15495. doi: 10.17816/CP15495

Информация об авторах

***Всеволод Анатольевич Розанов**, д.м.н., Профессор, кафедра психологии здоровья и отклоняющегося поведения, Санкт-Петербургский государственный университет; главный научный сотрудник, отделения пограничных расстройств и психотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9641-7120>, e-Library SPIN-code: 1978-9868, Researcher ID: M-2288-2017 E-mail: v.rozanov@spbu.ru

Галина Элевна Мазо, д.м.н., руководитель отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1145–52. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830120085015
2. McGuffin P, Marusic A, Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis*. 2001;22(2):61–5. doi: 10.1027//0227-5910.22.2.61
3. Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(15–16):463–75. doi: 10.1007/s00508-007-0823-2
4. Edwards AC, Ohlsson H, Moscicki E, et al. On the genetic and environmental relationship between suicide attempt and death by suicide. *Am J Psy*. 2021;178(11):1060–9. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20121705
5. Mann JJ, Rizk MM. A Brain-centric model of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2020;177(10):902–16. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081224
6. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(4):809–17. doi: 10.1016/j.pnpb.2010.10.014
7. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. 2006;11(4):336–51. doi: 10.1038/sj.mp.4001803
8. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002822
9. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol*. 2008;32(3):227–34. doi: 10.1002/gepi.20297
10. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12:44. doi: 10.1186/s13073-020-00742-5
11. Clinical Psychopharmacogenetics. In: Nasyrova RF, Neznanov NG, editors. St.Petersburg: DEAN; 2020. 408 p. Russian.
12. Mental Health and Substance Use (MSD). Suicide prevention: A global imperative. In: World Health Organization, editor. Geneva: Switzerland: WHO Press; 2014. 92 p.
13. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):133–54. doi: 10.1093/epirev/mxn002
14. McHugh CM, Corderoy A, Ryan CJ, et al. Association between suicidal ideation and suicide: Meta-analyses of odds ratios, sensitivity, specificity and positive predictive value. *BJPsych Open*. 2019;5(2): e18. doi: 10.1192/bjo.2018.88
15. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD, et al. Prediction models for suicide attempts and deaths: A systematic review and simulation. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(6):642–51. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0174
16. Fadista J, Manning AK, Florez JC, Groop L. The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(8):1202–5. doi: 10.1038/ejhg.2015.269
17. Sokolowski M, Wasserman D. Genetic origins of suicidality? A synopsis of genes in suicidal behaviours, with regard to evidence diversity, disorder specificity and neurodevelopmental brain transcriptomics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;37:1–11. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.06.002
18. Niculescu AB, Levey DF, Phalen PL, et al. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. 2015;20(11):1266–85. doi: 10.1038/mp.2015.112
19. Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D. Genome-wide association studies of suicidal behaviors: A review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(10):1567–77. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.08.006
20. Rozanov VA, Mazo GE, Kulemin NA. Genome-wide association studies in suicidology: A review of recent achievements. *Russ J Genet*. 2020;56:769–85. doi: 10.1134/S1022795420070121

21. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):63–72. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2
22. Wasserman D., Sokolowski M. Stress-vulnerability model of suicidal behaviours. In: D. Wasserman, editor. *Suicide. An Unnecessary Death*. 2nd edition; NY: Oxford University Press; 2016. P. 27–37.
23. Gifuni AJ, Chakravarty MM, Lepage M, et al. Brain cortical and subcortical morphology in adolescents with depression and a history of suicide attempt. *J Psychiatry Neurosci*. 2021;46(3):E347–E357. doi: 10.1503/jpn.200198
24. van Velzen LS, Dauvermann MR, Colic L, et al. Structural brain alterations associated with suicidal thoughts and behaviors in young people: results from 21 international studies from the ENIGMA Suicidal Thoughts and Behaviours consortium. *Mol Psychiatry*. 2022;27(11):4550–60. doi: 10.1038/s41380-022-01734-0
25. Kim GW, Farabaugh AH, Vetterman R, et al. Diminished frontal pole size and functional connectivity in young adults with high suicidality. *J Affect Disord*. 2022;310:484–92. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.069
26. Mirza S, Docherty AR, Bakian A, et al. Genetics and epigenetics of self-injurious thoughts and behaviors: Systematic review of the suicide literature and methodological considerations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2022;189(7–8):221–46. doi: 10.1002/ajmg.b.32917
27. Laje G, Allen AS, Akula N, et al. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19:666–74. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832e4bcd
28. Perroud N, Uher R, Ng MY, et al. Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(1):68–77. doi: 10.1038/tpj.2010.70
29. Menke A, Domschke K, Czamara D, et al. Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:797–807. doi: 10.1038/npp.2011.257
30. Schosser A, Butler AW, Ising M, et al. Genome wide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression. *PLoS One*. 2011;6:e20690. doi: 10.1371/journal.pone.0020690
31. Perlis RH, Huang J, Purcell S, et al. Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1499–507. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10040541
32. Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, et al. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry*. 2012;17:433–44. doi: 10.1038/mp.2011.4
33. Mullins N, Perroud N, Uher R, et al. Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165B:428–437. doi: 10.1002/ajmg.b.32247
34. Zai CC, Gonçalves VF, Tiwari AK, et al. A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2015;65:23–29. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.11.002
35. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1381–90. doi: 10.1038/mp.2015.187
36. Bani-Fatemi A, Graff A, Zai C, et al. GWAS analysis of suicide attempt in schizophrenia: Main genetic effect and interaction with early life trauma. *Neurosci Lett*. 2016;622:102–6. doi: 10.1016/j.neulet.2016.04.043
37. Stein MB, Ware EB, Mitchell C, et al. Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(8):786–97. doi: 10.1002/ajmg.b.32594
38. Kimbrel NA, Garrett ME, Dennis MF, et al. A genome-wide association study of suicide attempts and suicidal ideation in U.S. military veterans. *Psychiatry Res*. 2018;269:64–9. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.017
39. Galfalvy H, Zalsman G, Huang YY, et al. A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(8):574–82. doi: 10.3109/15622975.2011.597875
40. Galfalvy H, Haghighi F, Hodgkinson C, et al. A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(7):557–63. doi: 10.1002/ajmg.b.32330
41. Coon H, Darlington TM, DiBlasi E, et al. Genome-wide significant regions in 43 Utah high-risk families implicate multiple genes involved in risk for completed suicide. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):3077–90. doi: 10.1038/s41380-018-0282-3
42. Strawbridge RJ, Ward J, Ferguson A, et al. Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *EBioMedicine*. 2019;41:517–25. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.005
43. Mullins N, Bigdeli TB, Børghlum AD, et al. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *Am J Psychiatry*. 2019;176(8):651–60. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18080957
44. Otsuka I, Akiyama M, Shirakawa O, et al. Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(12):2119–24. doi: 10.1038/s41386-019-0506-5
45. Levey DF, Polimanti R, Cheng Z, et al. Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):22. doi: 10.1038/s41398-018-0340-2
46. Brick LA, Marraccini ME, Micalizzi L, et al. Overlapping genetic effects between suicidal ideation and neurocognitive functioning. *J Affect Disord*. 2019;249:104–111. doi: 10.1016/j.jad.2019.02.003
47. González-Castro TB, Martínez-Magaña JJ, Tovilla-Zárate CA, et al. Gene-level genome-wide association analysis of suicide attempt, a preliminary study in a psychiatric Mexican population. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(12):e983. doi: 10.1002/mgg3.983
48. Erlangsen A, Appadurai V, Wang Y, et al. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*. 2020;25(10):2410–21. doi: 10.1038/s41380-018-0218-y
49. Docherty AR, Shabalin AA, DiBlasi E, et al. Genome-wide association study of suicide death and polygenic prediction of clinical antecedents. *Am J Psychiatry*. 2020;177(10):917–27. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19101025
50. Russell AE, Ford T, Gunnell D, et al. Investigating evidence for a causal association between inflammation and self-harm: A multivariable Mendelian Randomisation study. *Brain Behav Immun*. 2020;89:43–50. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.065
51. Campos AI, Verweij KJH, Statham DJ, et al. Genetic aetiology of self-harm ideation and behaviour. *Sci Rep*. 2020;10(1):9713. doi: 10.1038/s41598-020-66737-9

52. Polimanti R, Levey DF, Pathak GA, et al. Multi-environment gene interactions linked to the interplay between polysubstance dependence and suicidality. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):34. doi: 10.1038/s41398-020-01153-1
 53. Zai CC, Fabbri C, Hosang GM, et al. Genome-wide association study of suicidal behaviour severity in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(9):722–31. doi: 10.1080/15622975.2021.1907711
 54. Wendt FR, Pathak GA, Levey DF, et al. Sex-stratified gene-by-environment genome-wide interaction study of trauma, posttraumatic-stress, and suicidality. *Neurobiol Stress*. 2021;14:100309. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100309
 55. Lybech LKM, Calabró M, Briuglia S, et al. Suicide related phenotypes in a bipolar sample: Genetic Underpinnings. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1482. doi: 10.3390/genes12101482
 56. Mullins N, Kang J, Campos AI, et al. Dissecting the shared genetic architecture of suicide attempt, psychiatric disorders, and known risk factors. *Biol Psychiatry*. 2022;91(3):313–27. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.05.029
 57. Kimbrel NA, Ashley-Koch AE, Qin XJ, et al. A genome-wide association study of suicide attempts in the million veterans program identifies evidence of pan-ancestry and ancestry-specific risk loci. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):2264–72. doi: 10.1038/s41380-022-01472-3
 58. Li QS, Shabalín AA, DiBlasi E, et al. Genome-wide association study meta-analysis of suicide death and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2023;28:891–900. doi: 10.1038/s41380-022-01828-9
 59. Kimbrel NA, Ashley-Koch AE, Qin XJ, et al. Identification of novel, replicable genetic risk loci for suicidal thoughts and behaviors among US Military Veterans. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(2):135–45. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3896
 60. Docherty AR, Mullins N, Ashley-Koch AE, et al. GWAS Meta-analysis of suicide attempt: identification of 12 genome-wide significant loci and implication of genetic risks for specific health factors. *Am J Psychiatry*. 2023;180(10):723–38. doi: 10.1176/appi.ajp.21121266
 61. Riboni FV, Belzung C. Stress and psychiatric disorders: from categorical to dimensional approaches. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;14:72–7. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.12.011
 62. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12:44. doi: 10.1186/s13073-020-00742-5
 63. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*. 2017;16(2):121–9. doi: 10.1002/wps.20436
 64. Middeldorp CM, Wray NR. The value of polygenic analyses in psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17(1):26–8. doi: 10.1002/wps.20480
 65. Yang J, Zeng J, Goddard M, et al. Concepts, estimation and interpretation of SNP-based heritability. *Nat Genet*. 2017;49:1304–1310. doi: 10.1038/ng.3941
 66. DiBlasi E, Kang J, Docherty AR. Genetic contributions to suicidal thoughts and behaviors. *Psychol Med*. 2021;51(13):2148–55. doi: 10.1017/S0033291721001720
 67. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, et al. The sources of parent-child transmission of risk for suicide attempt and deaths by suicide in Swedish national samples. *Am J Psychiatry*. 2020;177(10):928–35. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20010017
 68. Mirza S, Fries GR. What is the future of suicide genetics? *Braz J Psychiatry*. 2023;45(1):3–4. doi: 10.47626/1516-4446-2022-2812
-

Клинические характеристики и лечение пациентов с делириозной манией: серия клинических случаев

Clinical characteristics and treatment responses of patients in delirious mania: a case series

doi: 10.17816/CP15501

Клинический случай

Raj K. Sahu¹, Ajayveer Rana²

¹ ESIC Medical College and Hospital, Alwar, India

² Rana Hospital, Nawanshahr, Punjab, India

Радж К. Саху¹, Аджайвир Рана²

¹ Медицинский колледж и Больница ESIC, Алвар, Индия

² Больница Рана, Наваншахр, Индия

ABSTRACT

BACKGROUND: Delirious mania (DM) is a severe psychiatric condition having rapid onset of delirium, mania, and psychosis. It is an emergency condition as it has acute onset and is characterized by extreme hyperactivity. Catatonic signs may also be present. Very few cases have been reported from India, hence making it imperative to study its clinical characteristics and possible treatment, which can help in providing care to such patients in emergency settings.

CLINICAL CASES DESCRIPTION: This paper describes four cases with a diagnosis of DM — demography, clinical features, investigations, treatment. All the patients had an acute onset and rapid progression of symptoms, with clinical symptoms of talkativeness, increased psychomotor activity, decreased need for sleep, aggressive and violent behavior, increased libido, increased appetite with delusion of grandiosity, disorientation to time/place/person, impaired memory of recent events, impaired attention with fluctuating course, negativism, echolalia, and echopraxia.

CONCLUSION: There is a high likelihood of misdiagnosing DM in the absence of diagnostic guidelines. There should be an active search for the underlying aetiology in all cases of DM. Atypical antipsychotics and mood stabilizers may be used to treat less severe forms of DM. Modified electric convulsive treatment and intravenous benzodiazepines elicit a good response.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Делириозная мания (ДМ) — это тяжелое психическое нарушение, характеризующееся быстрым возникновением и сочетанием делириозного помрачения сознания и мании, также возможны бредовые и кататонические симптомы. Такое состояние является неотложным ввиду характерных для него острого начала и крайнего возбуждения. В Индии зарегистрировано очень мало случаев этого расстройства, поэтому важно изучать его клинические характеристики и приемлемые методы лечения, чтобы иметь возможность обеспечить таким пациентам адекватную неотложную помощь.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ: В статье описано 4 случая пациентов с диагнозом ДМ — их демографические характеристики, клинические особенности, лабораторные и инструментальные данные, лечение. У всех пациентов отмечали острое начало и быстрое прогрессирование клинических симптомов. Частыми проявлениями были многоречивость, повышенная и психомоторная активность, сниженная потребность во сне, агрессивное и насильственное поведение, усиление либидо, повышенный аппетит, бред величия, дезориентация во времени/пространстве/личности, нарушение памяти на недавние события, нарушение внимания по типу неустойчивости, негативизм, эхолалия, эхопраксия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В связи с отсутствием специфических диагностических рекомендаций для делириозной мании высока вероятность допущения диагностической ошибки. Во всех подобных случаях необходимо активно искать этиологические факторы, лежащие в основе ДМ. Для лечения менее тяжёлых форм ДМ могут применяться атипичные антипсихотические препараты и нормотимики. Хороший терапевтический эффект дают модифицированная электросудорожная терапия и внутривенное введение бензодиазепинов.

Keywords: *mania; delirious mania; delirium; electroconvulsive therapy; case report*

Ключевые слова: *мания; делириозная мания; делирий; электросудорожная терапия; клинический случай*

ВВЕДЕНИЕ

Делириозная мания (ДМ) ранее была известна, как мания Белла. Основными клиническими проявлениями этого состояния являются делириозное помрачение сознания, мания. Это тяжелый психиатрический синдром, клинические признаки которого развиваются быстро. И поскольку возможно внезапное развитие тяжелого возбуждения, состояние пациента может потребовать неотложной помощи. Это состояние можно описать, как «синдром остро возникшей гиперактивности, эмоциональной лабильности, идей величия и бессонницы, характерных для мании, а также дезориентации и измененного сознания, характерных для делирия» [1]. Также могут отмечаться признаки кататонии и вегетативной дисфункции. Симптомы и признаки кататонии могут включать мутизм, гримасничанье, стереотипии, манерность, мышечную ригидность, негативизм, пассивную подчиняемость и эхопраксию/эхолалию (т.е. повторение чужих движений/речи) [2]. Впервые термин ДМ использовал Э. Крепелин; однако более подробно такие случаи описал Л.Ф. Кальмей. Он отмечал высокую частоту осложнений и смертность у пациентов с ДМ [3, 4]. На это также указывал А. Белл в 1849 году, по данным которого смертность среди госпитализированных пациентов с ДМ составляет 75% [4, 5]. Карлсон и Гудвин опубликовали серию случаев, в которой у 6 из 20 пациентов с диагностированной манией наблюдались дезориентация во времени и месте [6]. Ричи и соавт. отмечали, что частота развития делирия у госпитализированных пациентов с биполярным расстройством составляла 35,5% [7]. Поскольку общепринятые диагностические критерии ДМ отсутствуют, частота ДМ в различных исследованиях варьирует. Стандартизированные диагностические рекомендации или показатели клинической оценки отсутствуют. В Индии зарегистрировано очень мало случаев данного заболевания, поэтому важно изучать его клинические характеристики и возможные методы лечения,

чтобы обеспечить таким пациентам адекватную неотложную помощь. Выраженная гиперактивность, возникающая при данном состоянии, вызывает опасения как у лиц, осуществляющих уход за пациентами, так и у врачей, занимающихся их лечением. К сожалению, собранная к настоящему моменту информация ограничена сообщениями об аналогичных случаях. Мы надеемся, что данная работа поможет практикующим врачам в успешной диагностике и лечении пациентов с ДМ.

Нашей целью было изучить клинический профиль и ответ на лечение у пациентов с делириозной манией, находящихся в психиатрическом отделении государственной клиники.

Дата подписания информированного согласия на публикацию в медицинском журнале: 26.06.2019, 11.07.2020, 28.01.2021 и 11.01.2021 для случаев 1, 2, 3 и 4 соответственно.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Информация о пациенте

Пациент Н., 40 лет, женат, образование 8 классов, безработный, из мусульманской полной семьи с низким социально-экономическим статусом. У пациента в течение 3 дней наблюдались чрезмерная болтливость, повышенная целенаправленная деятельность, снижение потребности во сне, агрессивное поведение, повышение либидо, повышенный аппетит и снижение тщательности ухода за собой. В анамнезе маниакальный эпизод 9-летней давности, который потребовал проведения купирующей терапии в течение 20 дней, отмененной после достижения ремиссии. В личном и семейном анамнезе значимые данные отсутствуют.

Клинические данные

На момент поступления пациент был дезориентирован во времени и месте. Проявлял повышенную

психомоторную активность (ПМА), чрезмерную говорливость, крайнюю раздражительность, временами демонстрировал расторможенное поведение, раздеваясь перед другими. Отмечалась повышенная самооценка, неустойчивость внимания и нарушение памяти на недавние события. Пациент при осмотре отказывался выполнять такие просьбы, как «высунуть язык» или «поднять руки перед собой». Повторял сказанные ему слова, а также иногда имитировал поведение врача, проводившего осмотр.

Диагностическое обследование

Диагностические тесты: обследование выявило увеличение общего числа лейкоцитов (ОЧЛ) — 15 940/мм³ (норма — 4 000–11 000/мм³), увеличение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) — 14 940/мм³ (норма — 2 500–6 000/мм³), увеличение уровня сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы, СГОТ (АСТ) — 223 Ед/л (норма — 8–45 Ед/л), увеличение уровня сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы, СГПТ (АЛТ) — 142 Ед/л (норма — 7–56 Ед/л). Результаты остальных стандартных гематологических тестов соответствовали норме. Компьютерная томография головного мозга без контрастирования не выявила аномалий.

Трудности диагностики: поскольку обследование проводилось в государственном медицинском учреждении, диагностика для пациента была бесплатной.

Диагноз: предварительный диагноз — ДМ. Проводилась дифференциальная диагностика с биполярным расстройством и текущим эпизодом мании с психотическими симптомами, а также энцефалитом.

Терапия

Пациенту было введено несколько доз инъекционных препаратов: галоперидол 5 мг внутримышечно с прометазинем 25 мг внутримышечно. Поскольку эффект был недостаточным, была начата терапия лоразепамом 2 мг внутривенно с применением повторных доз (максимум — 8 мг/сут.) до достижения оптимального ответа. Также была начата терапия препаратом лития в дозе до 900 мг/сут. и тиоридазином в дозе до 500 мг/сут.

Последующее наблюдение и результаты лечения

На 6-е сутки с момента поступления отмечалось ослабление симптомов на 50% (при оценке по Шкале мании Янга (Young Mania Rating Scale, YMRS) — с 36

до 20 баллов). На 7-е сутки у пациента появились лихорадка и одышка. После дообследования был диагностирован туберкулез легких с плевральным выпотом. Пациент был выписан по медицинским причинам.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Информация о пациенте

Пациентка С., 22 года, замужем, без образования, домохозяйка из индуистской полной семьи с низким социально-экономическим статусом. У пациентки в течение 4 дней отмечались гиперактивность, чрезмерная говорливость, оскорбительное поведение, гиперсексуальность (сексуальные жесты, раздевание), расстройство сна. В личном и семейном анамнезе значимые данные отсутствуют. Известно, что она страдала биполярным аффективным расстройством.

Клинические данные

На момент поступления пациентка не могла ориентироваться во времени и месте. Наблюдались неустойчивость внимания и нарушение памяти на недавние события. Пациентка проявляла крайнее беспокойство и часто бесцельно вскакивала с кровати. Из-за ускоренной речи иногда было трудно понять смысл ее слов. У пациентки отмечалась эмоциональная лабильность: она могла в одно мгновение перейти от плача к смеху. Также наблюдались «скачка идей», бред величия, недостаточная критика к своему состоянию и нарушение мышления. Пациентка часто повторяла сказанные ей слова, а также иногда имитировала поведение врача, проводившего осмотр. Результаты стандартных гематологических обследований — общего анализа крови, показателей функции печени, почек, щитовидной железы и сахара крови были в норме.

Креатинфосфокиназа (КФК) — 202 мкг/л (норма — 10–120 мкг/л). Нейровизуализация не выявила значимых изменений.

Терапия

На фоне терапии лоразепамом внутривенно до 12 мг/сут. в несколько введений улучшения не отмечалось. Поэтому была начата модифицированная электросудорожная терапия (МЭСТ), на которую наблюдался хороший ответ. Пациентке было проведено

6 сеансов МЭСТ, в результате чего отмечалось снижение оценки по шкале YMRS с 48 до 8 баллов. Делирий был купирован на 2-й день МЭСТ. При выписке рекомендован прием препарата лития 900 мг/сут., рисперидона 8 мг/сут. и тригексифенидила (ТГФ) 2 мг/сут. в несколько приемов.

Последующее наблюдение и результаты лечения

Пациентка была выписана со значимым улучшением.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Информация о пациенте

Пациент К., 35 лет, женат, образование 5 классов, безработный, из мусульманской полной семьи с низким социально-экономическим статусом, с туберкулезом органов дыхания в анамнезе (получал лечение). В личном и семейном анамнезе значимые данные отсутствуют. У пациента отмечался эпизод ДМ 6 лет назад. На момент поступления наблюдались повышенная говорливость, повышенная целенаправленная деятельность (чрезмерные траты), повышение либидо, агрессивное поведение, идеи величия, а также короткий сон на протяжении 10 дней.

Клинические данные

При обследовании пациент был дезориентирован во времени, месте и собственной личности, отмечалась неустойчивость внимания и нарушение памяти на недавние события. Медицинские причины делирия не выявлены. Пациент часто повторял сказанные ему слова, а также иногда имитировал поведение врача, проводившего осмотр. Результаты всех стандартных гематологических исследований и нейровизуализации были в норме.

Терапия

Пациенту была начата терапия лоразепамом внутривенно в дозе до 6 мг/сут. в несколько введений, в результате чего проявления делирия уменьшились в течение 3 дней. Позже он получал вальпроат натрия в дозе до 1500 мг/сут., препарат лития в дозе до 900 мг/сут., рисперидон в дозе до 8 мг/сут. и был выписан на 25-е сутки с момента поступления с улучшением по шкале YMRS с 32 до 6 баллов.

Последующее наблюдение и результаты лечения

Этот пациент был выписан со значимым улучшением.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Информация о пациенте

Пациент А., 38 лет, образование 12 классов, работает подсобным рабочим, из индуистской полной семьи с низким социально-экономическим статусом, с анамнезом, указывающим на многочисленные эпизоды мании 15 лет назад. На момент поступления описывалась внезапно возникшая 7 дней назад агрессия, крайняя религиозность, постоянная готовность к какой-либо деятельности, снижение потребности во сне, идеи величия, нарушение личной гигиены и сниженный аппетит.

Клинические данные

При поступлении пациент был дезориентирован во времени, отмечалась неустойчивость внимания и нарушение памяти на недавние события. В личном и семейном анамнезе значимые события отсутствуют. Речь пациента была ускорена, и он часто повторял сказанные ему слова. Во время осмотра он был крайне беспокоен и имитировал поведение осматривающего его врача. Пациент проявлял эмоциональную лабильность и утверждал, что обладает сверхъестественными способностями. Результаты рутинных гематологических обследований в норме.

Терапия

На фоне начальной терапии препаратом лития в дозе до 900 мг/сут. и тиоридазином в дозе до 600 мг/сут. улучшение было минимальным, поэтому было проведено 8 сеансов МЭСТ, которые привели к хорошему ответу в виде снижения оценки по шкале YMRS с 44 до 11 баллов. В дальнейшем проводилась терапия луразидоном в дозе до 160 мг/сут.; и вальпроатом натрия в дозе до 1000 мг/сут.

Последующее наблюдение и результаты лечения

Пациент был выписан со значимым улучшением.

Резюме клинических случаев

Резюме всех случаев представлено в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это сообщение о клинических случаях дополняет имеющиеся литературные данные о клинических особенностях, факторах риска, необходимых обследованиях и лечении ДМ. Данная информация поможет

Таблица 1. Резюме клинических случаев

| Параметр | Случай 1 | Случай 2 | Случай 3 | Случай 4 |
|---|--|---|---|--|
| Возраст пациента | 40 | 22 | 35 | 38 |
| Пол пациента | М | Ж | М | М |
| Биполярное расстройство в семейном анамнезе | - | - | - | - |
| Маниакальные эпизоды в анамнезе | + | + | + | + |
| Начало симптомов | Острое | Острое | Острое | Острое |
| Прогрессирование симптомов | Быстрое | Быстрое | Быстрое | Быстрое |
| Симптомы мании | ↑ речи, ↑ПМА, ↓ потребности во сне, ↑ либидо, ↑ аппетит, ↓ тщательность самообслуживания. Агрессивное и жестокое поведение. Бред величия. | Гиперактивность, «скачка идей». Гиперсексуальность (раздевание себя, сексуальные жесты). Оскорбительное и возбужденное поведение. Нарушение сна. Эмоциональная лабильность. | ↑ речи, ↑ПМА, ↓ потребности во сне, ↑ либидо, ↑ аппетит, ↓ тщательности самообслуживания, ↑ целенаправленная активность (чрезмерные траты). Агрессивное и жестокое поведение. Бред величия. | ↑ речи, агрессия, ↑ПМА, ↓ тщательности самообслуживания, ↓ потребности во сне. Чрезмерная религиозность. Раздевание себя. Бред величия. Эмоциональная лабильность. |
| Симптомы делирия | Дезориентация во времени/месте. Нарушение памяти на недавние события. Флуктуирующее неустойчивое внимание. | Дезориентация во времени/месте. Нарушение памяти на недавние события. Неустойчивость внимания. Флуктуирующая карфология. | Дезориентация во времени/месте/ собственной личности. Нарушение памяти на недавние события. Флуктуирующее неустойчивое внимание. | Дезориентация во времени. Нарушение памяти на недавние события. Неустойчивость внимания. Флуктуирующая карфология. |
| Симптомы кататонии | Негативизм Эхолалия Эхопраксия | Эхолалия Эхопраксия Негативизм | Эхолалия Эхопраксия | Эхолалия Эхопраксия |
| Лечение | Отсутствие ответа на внутримышечное введение антипсихотических препаратов. Тиоридазин 500 мг/сут. Препарат лития 900 мг/сут. ЛЗМ 8 мг/сут. внутривенно в течение 6 дней привел к уменьшению тяжести симптомов на 50% | Нет ответа на лоразепам внутривенно 12 мг/сут. Хороший ответ на 6 сеансов МЭСТ, делирий купирован после 2-го сеанса МЭСТ. После выписки препарат лития 900 мг/сут. Рисперидон 8 мг/сут. ТГФ 2 мг/сут. | Хороший ответ на лоразепам внутривенно 6 мг/сут. После выписки вальпроат 1 500 мг/сут. Препарат лития 900 мг/сут. Рисперидон 8 мг/сут. | Отсутствие ответа на внутримышечное введение антипсихотических препаратов и препарата лития 900 мг/сут. Тиоридазин 600 мг/сут. Хороший ответ после 8 сеансов МЭСТ. После выписки лоразепам 160 мг/сут. Препарат вальпроевой кислоты 1000 мг/сут. |
| Результаты диагностических исследований | ↑ОЧЛ, ↑АЧН, ↑СГОТ (АСТ), ↑СГВТ (АЛТ) при лихорадке | Результаты лабораторных исследований, нейровизуализации — в норме | Результаты лабораторных исследований, нейровизуализации — в норме | Результаты лабораторных исследований, нейровизуализации — в норме |
| Оценка по шкале YMRS | 36-20 баллов | 48-8 баллов | 32-6 баллов | 44-11 баллов |
| Статус при выписке | Направлен в GHPU с диагнозом ТБ органов дыхания с ПВ | Выписана со значимым улучшением | Выписан со значимым улучшением | Выписан со значимым улучшением |

Примечание: ПМА — психомоторная активность, ЛЗМ — лоразепам, МЭСТ — модифицированная электросудорожная терапия, ТГФ — тригексифенидил, ОЧЛ — общее число лейкоцитов, АЧН — абсолютное число нейтрофилов, СГОТ — сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза (АСТ), СГПТ — сывороточная глутамат-пируват-трансаминаза (АЛТ), YMRS — Шкала мании Янга, GHPU — отделение психиатрии больницы общего профиля (General hospital Psychiatry Unit), ТБ — туберкулез, ПВ — плевральный выпот. Стрелки (↑) показывают повышение уровня, стрелки (↓) - понижение уровня.

практикующим врачам углубить свои знания и изменить методы лечения, чтобы достичь более быстрого ответа. Это чрезвычайно важно, поскольку пациенты с ДМ проявляют крайнюю гиперактивность и могут причинить вред себе и окружающим. Данное исследование представляет собой серию случаев, но существует документация с описанием аналогичных случаев, которая датируется XIX веком. Для этого состояния не существует специфических диагностических рекомендаций и не доступны данные с высоким уровнем доказательности. Это ослабляет интерес исследователей, которые хотят анализировать такие же случаи. Тем не менее, психиатрические стационары, осуществляющие лечение большого числа пациентов, зачастую сталкиваются со сложностями в диагностике и адекватном лечении этого состояния. Таким образом, подобные исследования нужно продолжать, помогая улучшать знания и навыки практикующих врачей, чтобы облегчить страдания пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними. ДМ, как правило, возникает у пациентов молодого возраста. Это состояние характеризуется дезориентацией, чрезмерной психомоторной активностью, эмоциональной лабильностью, бредом и галлюцинациями [8, 9]. После выздоровления пациенты не могут вспомнить события, которые происходили во время эпизода заболевания. Такая клиническая картина указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики с лекарственной интоксикацией, метаболическими нарушениями и инфекциями центральной нервной системы. Эффективными методами лечения ДМ являются электросудорожная терапия и высокие дозы бензодиазепинов [10, 11]. Предполагаемая этиология ДМ:

- Klerman описывал ДМ как вариант классического биполярного расстройства [12];
- Mann и соавт. определяли этиологию ДМ как результат сочетания основной соматической и нейропсихиатрической патологии [13];
- Taylor, Fink описывали ДМ как вариант кататонии (т.е. кататонического возбуждения) [14];
- Dunayevich, Kesck отмечали, что ДМ сходна с шизофренией [15].

Bond определил критерии для диагностики ДМ [4, 16], которые включали следующее:

- острое начало с предвестниками в виде раздражительности, бессонницы, эмоциональной отгороженности, или без них;

- наличие гипоманиакального или маниакального синдрома (согласно критериям DSM-III) на определенном этапе заболевания;
- развитие признаков и симптомов делирия;
- мания или депрессия в анамнезе;
- биполярное аффективное расстройство в семейном анамнезе;
- восприимчивость к стандартным методам лечения мании.

В исследованиях отсутствуют упоминания о какой-либо специфической патофизиологии ДМ. Однако она предположительно может основываться на известной нейропатофизиологии трех нижеперечисленных основных клинических проявлений (табл. 2) [10].

Во всех 4 случаях в анамнезе регистрировались маниакальные эпизоды в прошлом [17]. При поступлении пациентов в стационар во время эпизода отмечалось острое начало заболевания и быстрое прогрессирование симптомов. Частыми клиническими симптомами являлись:

- симптомы мании — раздражительность/агрессия, сниженная потребность во сне, повышение ПМА, повышенная говорливость, повышенная целенаправленная активность (чрезмерная религиозность), гиперсексуальность, эмоциональная лабильность, идеи величия;
- симптомы делирия — дезориентация во времени/пространстве/собственной личности, нарушение памяти на недавние события, нарушение внимания;
- симптомы кататонии — негативизм/эхопраксия/эхолалия.

Результаты анализов крови и нейровизуализации были в норме, за исключением одного случая, когда был выявлен туберкулез органов дыхания в качестве сопутствующей патологии. Во всех случаях отмечался хороший ответ на внутривенное введение лоразепама или МЭСТ, что подтверждается в других исследованиях [17, 18]. Применение МЭСТ во всех случаях вело к значительному улучшению. После стабилизации состояния путем внутривенного введения лоразепама или МЭСТ отмечался хороший ответ на терапию антипсихотическими препаратами и нормотимиками. Во всех случаях, после выписки из стационара, пациенты наблюдались амбулаторно, рецидивов не отмечено. Пациентам назначали пероральные антипсихотические препараты и/или нормотимики, и/или бензодиазепины.

Таблица 2. Патофизиология делириозной мании [10]

| Патофизиология делирия | Патофизиология кататонии | Патофизиология мании |
|---|---|--|
| ↓ацетилхолина — ведет к снижению осознания пациентом своего состояния | ↓связывания ГАМК в нейронах латеральной орбитофронтальной коры ведет к эхолалии / эхопраксии | ↓активности префронтальной коры — приводит к социально неприемлемому поведению |
| ↑дофамина — ведет к нарушению восприятия | Нарушение глутаматергической передачи в задней теменной коре приводит к позированию | ↑дофамина — приводит к маниакальным симптомам: повышению настроения, приливу энергии и психозу |
| ↑ГАМК — вызывает нарушения сна | Нарушение дофаминергической передачи в таламокортикальных путях приводит к нарушению вегетативной регуляции при злокачественной кататонии | |
| ↑серотонина — ведет к спутанности сознания | Увеличение уровня глутамата в области NMDA-рецепторов нейронов лобных долей приводит к снижению уровня ГАМК. Таким образом, антагонисты NMDA-рецепторов могут быть эффективны в лечении кататонии, поскольку они приводят к снижению активности глутамата и повышают уровень ГАМК | |

Практикующему врачу следует обязательно учитывать диагноз ДМ во всех случаях, когда у пациента одновременно наблюдаются проявления делирия, мании и психоза; дополнительное присутствие симптомов кататонии является подтверждением диагноза ДМ [19]. Применение бензодиазепинов и/или МЭСТ может дать быстрый эффект в тех случаях, когда высок риск причинения пациентом вреда себе или другим [3, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМ по праву можно охарактеризовать, как тяжелое, но редкое состояние, сопровождающееся тяжелым непрерывным возбуждением. Это относит данное состояние к категории неотложных. В таких случаях очень вероятно ошибочная диагностика, наиболее частым диагнозом, рассматриваемым при дифференциальной диагностике, является маниакальный эпизод. Незнание этого состояния и различных методов его лечения может обернуться тяжелым испытанием для практикующих врачей, что приведет к неверному лечению, возникновению осложнений или смертности. В нашей современной системе классификации ДМ не упоминается в качестве самостоятельного заболевания, вследствие сложности ее симптоматики. Во всех случаях ДМ должны быть рассмотрены все потенциальные причины этого состояния. Для лечения менее тяжелых форм ДМ могут применяться атипичные антипсихотические препараты и нормотимики. Раннее распознавание

и купирующее лечение ДМ в неотложной ситуации может спасти жизнь пациента. Эта серия случаев поможет практикующим врачам в выявлении случаев ДМ и проведению лечения на ранних стадиях, что позволит получить быстрый ответ на лечение и уменьшить частоту осложнений.

История публикации

Рукопись поступила: 25.01.2024

Рукопись принята: 18.04.2024

Опубликована онлайн: 03.06.2024

Вклад авторов: Р.К. Саху (R.K. Sahu) является основным автором данной рукописи; А. Рана (A. Rana) принимал участие в сборе данных. Оба автора прочли и одобрили рукопись, требования к авторству были соблюдены, и каждый автор полагает, что рукопись представляет собой честную работу.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Саху Р., Рана А. Клинические характеристики и лечение пациентов с делириозной манией: серия клинических случаев // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 2. CP15501. doi: 10.17816/CP15501

Сведения об авторах

***Радж К. Саху**, Assistant Professor, ESIC Medical College and Hospital;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-9379>
E-mail: doctor.rajsahu@gmail.com

Аджайвир Рана, Consultant psychiatrist, Rana Hospital;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9362-3961>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Fink M. Delirious mania. *Bipolar Disord.* 1999;1(1):54–60. doi: 10.1034/j.1399-5618.1999.10112.x
2. Rustad JK, Landsman HS, Ivkovic A, et al. Catatonia: An approach to diagnosis and treatment. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018;20(1):17f02202. doi: 10.4088/PCC.17f02202
3. Calmeil L-F. *Dictionnaire de Medicine: Our repertoire general des sciences medicales considerees sous le rapport theorique et pratique.* Bechet: Paris, France. 1832.
4. Bipeta R, Khan MA. Delirious mania: can we get away with this concept? A case report and review of the literature. *Case Rep Psychiatry.* 2012;2012:720354. doi: 10.1155/2012/720354
5. Bell L. On a form of disease resembling some advanced stage of mania and fever. *The American Journal of Insanity.* 1849;6(Issue 2):97–127. doi: 10.1176/ajp.6.2.97
6. Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania. A longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28(2):221–228. doi: 10.1001/archpsyc.1973.01750320053009
7. Ritchie J, Steiner W, Abrahamowicz M. Incidence of and risk factors for delirium among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 1996;47(7):727–730. doi: 10.1176/ps.47.7.727
8. Karmacharya R, England ML, Ongür D. Delirious mania: clinical features and treatment response. *J Affect Disord.* 2008;109(3):312–316. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.001
9. Cordeiro CR, Saraiva R, Côrte-Real B, et al. When the bell rings: Clinical features of Bell's mania. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2020;22(2):19l02511. doi: 10.4088/PCC.19l02511
10. Jacobowski NL, Heckers S, Bobo WV. Delirious mania: detection, diagnosis, and clinical management in the acute setting. *J Psychiatr Pract.* 2013;19(1):15–28. doi: 10.1097/01.pra.0000426324.67322.06
11. Reinfeld S, Yacoub A. An examination of electroconvulsive therapy and delivery of care in delirious mania. *J ECT.* 2022;38(3):200–204. doi: 10.1097/YCT.0000000000000844
12. Klerman GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry.* 1981;22(1):11–20. doi: 10.1016/0010-440x(81)90049-3
13. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, et al. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry.* 1986;143(11):1374–1381. doi: 10.1176/ajp.143.11.1374
14. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry.* 2003;160(7):1233–1241. doi: 10.1176/appi.ajp.160.7.1233
15. Dunayevich E, Keck PE, Jr. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(4):286–290. doi: 10.1007/s11920-000-0069-4
16. Bond TC. Recognition of acute delirious mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1980;37(5):553–554. doi: 10.1001/archpsyc.1980.01780180067006
17. Melo AL, Serra M. Delirious mania and catatonia. *Bipolar Disord.* 2020;22(6):647–649. doi: 10.1111/bdi.12926
18. Tripodi B, Carbone MG, Matarese I, et al. A case of delirious mania treated with electroconvulsive therapy. *Life (Basel).* 2023;13(7):1544. doi: 10.3390/life13071544
19. Arsan C, Baker C, Wong J, et al. Delirious mania: An approach to diagnosis and treatment. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021;23(1):20f02744. doi: 10.4088/PCC.20f02744