

Consortium PSYCHIATRICUM

2024 | Том 5 | Выпуск 4 | www.consortium-psy.com | ISSN 2712-7672 (Print) | ISSN 2713-2919 (Online)

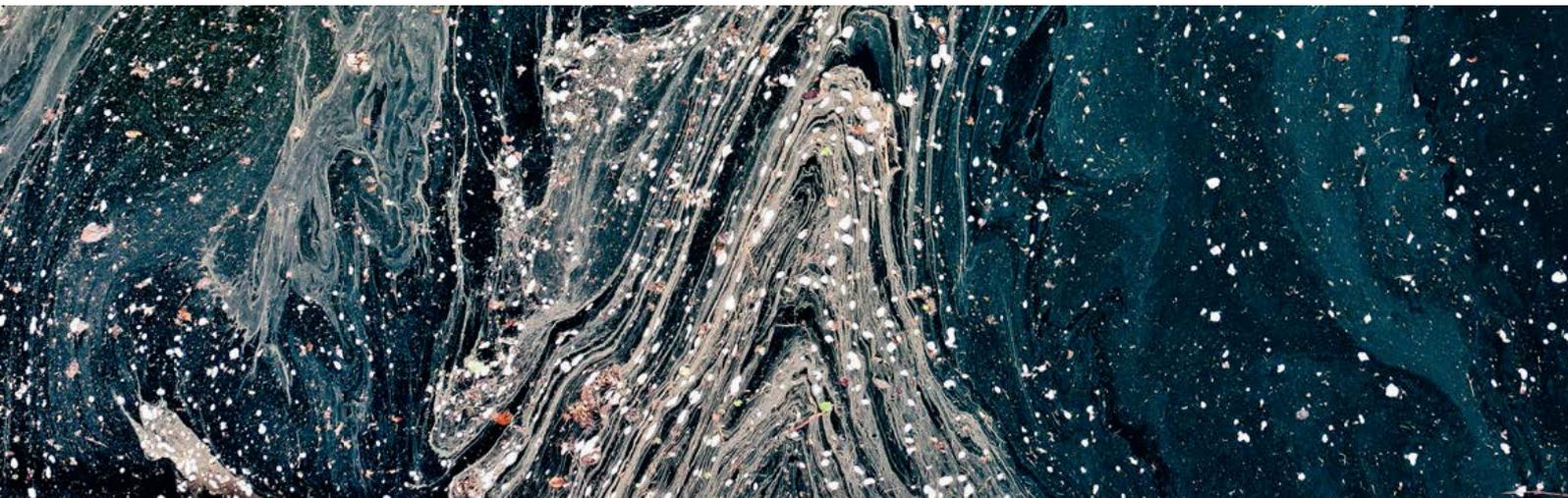
Мелатонинергические антидепрессанты для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с другими заболеваниями

CP15560

Оценка распространенности
тревожно-депрессивных
расстройств у жителей
Москвы: сравнение данных
самоопросников GAD-7 и HADS
с клинической оценкой психиатра
CP15487

Психическое здоровье беженцев
и насильно перемещенных лиц:
нарративный обзор литературы
CP15552

Интеграция рационально-
эмоциональной терапии
и терапии, сфокусированной
на сострадании, с когнитивной
реабилитацией при черепно-
мозговой травме
CP15546



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 4

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Frequency: 4 times a year. Signed for printing: 27.12.2024 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 4

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-78122 от 13 марта 2020 г. Периодичность: 4 раза в год. Дата выхода в свет: 27.12.2024.

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

Оценка распространенности тревожно-депрессивных расстройств на выборке жителей Москвы: сравнение данных самоопросников GAD-7 и HADS с клинической оценкой врача-психиатра

Валерия Савенкова, Яна Зоркина, Александра Очнева, Ангелина Зельцер, Дарья Рябинина, Анна Цурина, Елизавета Голубева, Анна Гончарова, Ирина Алексеенко, Георгий Костюк, Анна Морозова

CP15487

Динамика клинико-психопатологических проявлений и качества социального функционирования пациентов с шизофренией, получающих палиперидона пальмитат в разных лекарственных формах: неинтервенционное наблюдательное исследование

Александр Резник, Ольга Карпенко, Елена Шумакова, Александр Мудрак, Андрей Соколов, Светлана Назимова, Алина Сайфулина, Антон Елисеенко, Татьяна Матвиевская, Ангелина Ханнанова, Владимир Ревенко, Дмитрий Щербаков, Юрий Мартынюк, Александр Арбузов, Олег Яценко, Полина Алексеева, Александр Бердалин, Лариса Бурыгина

CP15567

ОБЗОР

Применение мелатонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с алкоголизмом, тревожными расстройствами и нейропсихиатрическими заболеваниями систематический обзор

CP15560

Светлана Климанова, Дмитрий Радионов, Наталья Шова, Юлия Коцюбинская, Юлия Ярыгина, Анна Березина, Наталия Сивакова, Диана Старунская, Ольга Якунина, Александра Андрианова, Денис Захаров, Ксения Рыбакова, Татьяна Караваева, Анна Васильева, Владимир Михайлов, Евгений Крупицкий

Сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления у пациентов с депрессивным эпизодом при биполярном аффективном и рекуррентном депрессивном расстройствах: обзор предметного поля

CP15543

Анастасия Касьянова, Полина Соболевская, Олег Лиманкин, Наталия Петрова

Психическое здоровье беженцев и насильно перемещенных лиц: нарративный обзор литературы

CP15552

Самвел Сукиасян

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Интеграция рационально-эмоционально-поведенческой терапии и терапии, сфокусированной на сострадании, с когнитивной реабилитацией при травматическом повреждении головного мозга: клинический случай

CP15546

Швета Нитин Махаджан, Ануджа Джайн, Шрешта Чаттопадхьяй, Шамли Тэмс

Оценка распространенности тревожно-депрессивных расстройств на выборке жителей Москвы: сравнение данных самоопросников GAD-7 и HADS с клинической оценкой врача-психиатра

Prevalence of anxiety and depressive disorders in a sample of Moscow residents: comparison of the GAD-7 and HADS results with a clinical assessment

doi: 10.17816/CP15487

Оригинальное исследование

Valeriya Savenkova¹, Yana Zorkina^{1,2},
Alexandra Ochneva^{1,2}, Angelina Zeltzer¹,
Darya Ryabinina¹, Anna Tsurina^{1,3},
Elizaveta Golubeva^{1,4}, Anna Goncharova⁵,
Irina Alekseenko^{5,6,7}, George Kostyuk¹,
Anna Morozova^{1,2}

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

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

⁵ Moscow center for healthcare innovations, Moscow,
Russia

⁶ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,
Moscow, Russia

⁷ Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Валерия Савенкова¹, Яна Зоркина^{1,2},
Александра Очнева^{1,2}, Ангелина Зельцер¹,
Дарья Рябинина¹, Анна Цурина^{1,3},
Елизавета Голубева^{1,4}, Анна Гончарова⁵,
Ирина Алексеенко^{5,6,7}, Георгий Костюк¹,
Анна Морозова^{1,2}

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

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

³ ФGAOУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России, Москва, Россия

⁴ ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵ Московский центр инновационных технологий
в здравоохранении, Москва, Россия

⁶ Институт биоорганической химии им. академиком
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия

⁷ НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Anxiety and depressive disorders are the most common mental disorders. Detecting a disorder at an early stage can prevent the development of severe disorders and preserve the patient's functioning ability. Simple and reliable screening tools based on self-completion of questionnaires can be used for this purpose. However, it is not always the case that the scores of the self-questionnaire align with those of the clinician.

AIM: To estimate the prevalence of anxiety-depressive disorders using the GAD-7 and HADS self-report questionnaires compared to psychiatrist assessment.

METHODS: The study included individuals aged 18 to 65 years, living in Moscow, Russia, without psychiatric disorders, who participated in an online study using the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-A and HADS-D) and GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder 7-item scale). Anxiety disorder was diagnosed when the total score was ≥ 10 on the GAD-7 and/or ≥ 10 on the HADS-A scale, and depression was defined when the total score was ≥ 9 on the HADS-D scale. Then, 82 randomly selected participants attended an anonymous consultation with a psychiatrist.

RESULTS: The study included 1,097 individuals (72% female), median age 29 (23; 37) years. As a result of testing, anxiety disorder was found in 168 (15%); depressive disorder — in 152 (14%) respondents. At medical verification, anxiety was diagnosed in 18 (22%); depression — in 19 (23%) people. The sensitivity of the HADS-D subscale for physician-diagnosed cases of depression was 61%, and specificity was 73%. The sensitivity of the HADS-A and GTR-7 subscale in identifying cases of anxiety disorder was 58%, specificity 59%. Sixteen percent were first diagnosed with a personality disorder or schizotypal disorder.

CONCLUSION: The level of anxiety and depression in our sample of the population of Moscow, Russia, was higher than the global level. Self-assessment based on the questionnaire seems to not fully reflect the real state of a patient, as evidenced by the differences with the psychiatrist's assessment.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Тревожные и депрессивные расстройства — наиболее распространенные психиатрические заболевания. Выявление патологии на ранней стадии может предотвратить развитие серьезных нарушений и сохранить работоспособность пациента. В этом могут помочь простые и надежные скрининговые инструменты, основанные на самостоятельном заполнении опросников. Однако не всегда оценки самоопросника совпадают с клинической оценкой специалиста.

ЦЕЛЬ: Оценить распространенность тревожно-депрессивных расстройств с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и самоопросника генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7) и сравнить результат с клиническим заключением психиатра.

МЕТОДЫ: В исследование включили лиц без психических расстройств от 18 до 65 лет, проживавших в г. Москве, которые приняли участие в онлайн-опросе с применением шкал HADS (HADS-A и HADS-D) и GAD-7. Тревожное расстройство определяли при суммарной оценке ≥ 10 баллов по GAD-7 и/или ≥ 10 баллов по шкале HADS-A, депрессию — при ≥ 9 баллов по шкале HADS-D. Затем 82 случайно отобранных участника прошли анонимную консультацию психиатра.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В исследование включили 1097 человек (72% женщины), средний возраст — 29 (23; 37) лет. В результате тестирования тревожное расстройство обнаружено у 168 (15%), депрессивное расстройство — у 152 (14%) опрошенных. По результатам врачебной диагностики тревога диагностирована у 18 (22%), депрессия — у 19 (23%) человек. Чувствительность подшкалы HADS-D в отношении случаев депрессии, диагностированных врачами, составила 61%, специфичность — 73%. Чувствительность подшкалы HADS-A и GAD-7 при выявлении случаев тревожного расстройства составила 58%, специфичность — 59%. У 16% впервые диагностировали расстройства личности или шизотипическое расстройство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Уровень тревоги и депрессии в данной выборке из популяции г. Москвы оказался повышен. Самооценка по опроснику не в полной мере отражает реальное состояние человека, о чем свидетельствуют несоответствия с оценкой психиатра.

Keywords: *depression; anxiety; urban population; GAD-7; HADS*

Ключевые слова: *депрессия; тревога; городская популяция; GAD-7; HADS*

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе проблемы тревожных и депрессивных состояний становятся все более актуальными, особенно в городской среде. Их развитие обусловлено влиянием социальных, экономических и иных факторов [1]. По разным оценкам, более 300 млн человек по всему миру (4,05% всего населения) имеют тревожное расстройство [2], а около 280 млн (3,8% всего населения) — депрессивное расстройство¹. Согласно статистике Института показателей и оценки здоровья, в России на сегодняшний день от депрессивных расстройств страдает 5 453 800 человек (около 3,8% населения страны), а от тревожных расстройств — 4 999 400 человек (около 3,5% населения страны). Эта группа психических расстройств является одной из самых распространенных среди населения в целом².

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения³, показатели заболеваемости будут значительно увеличиваться, и к 2030 г. депрессивное расстройство займет лидирующую позицию по распространенности среди других заболеваний. Наибольшая распространенность тревожных и депрессивных расстройств наблюдается среди подростков [3] и молодых людей, а это наиболее активная и трудоспособная группа населения. Рост распространенности тревожных и депрессивных расстройств отмечен также и в российской популяции (данные 2022–2023 гг.)⁴. По данным исследования ЭССЕ-РФ, клиническая депрессия по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии» (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) ≥ 11 баллов была зарегистрирована у 8,8% исследуемой когорты (мужчины — 6,7%, женщины — 10,0%) и тревога — у 18,1% (мужчины — 10,9%, женщины — 22,7%) [4].

Хронические тревожные и депрессивные расстройства могут являться опосредованными причинами развития целого ряда соматических заболеваний: нарушений работы желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций, патологии органов дыхания, сердечно-сосудистых заболеваний, частых головных болей, мигрени и пр. Выявление тревожных и депрессивных расстройств на ранней стадии может предотвратить развитие тяжелых нарушений и сохранить функционирование пациента [5]. Также при жалобах на соматическую патологию необходимо исключить состояния тревоги и депрессии [6].

В связи с этим необходимы простые и надежные инструменты для скрининга на наличие данных патологий. Скрининг может быть выполнен с применением психометрических инструментов (шкал) для самостоятельной оценки самочувствия [7], что является быстрым и легким методом для предварительной диагностики.

Среди шкал для самостоятельной оценки симптомов наиболее используемыми являются HADS [8] и «Шкала генерализованного тревожного расстройства» (General Anxiety Disorder-7, GAD-7) [9]. Эти шкалы валидированы для обнаружения тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими [10], кардиологическими [11, 12], психоневрологическими заболеваниями [13], синдромом раздраженного кишечника [14]. Шкала GAD-7 не была валидирована в России, но была проведена адаптация русскоязычной версии [15]. В 2023 г. были опубликованы результаты валидации русскоязычной версии шкалы HADS [16].

По результатам исследований различных когорт распространенность тревоги по шкале HADS-A составила

¹ World Health Organization (WHO). Depressive disorder (depression).
Доступен по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

² Около 4 млн россиян страдают психическими заболеваниями / Интерфакс.
Доступен по ссылке: <https://www.interfax.ru/russia/945840>

³ Global status report on physical activity 2022.
Доступен по ссылке: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363607/9789240059153-eng.pdf?sequence=1>

⁴ Квартальный прогноз ВВП. Выпуск № 55. Доступен по ссылке: <https://ecfor.ru/publication/kvartalnyj-prognoz-ekonomiki-vypusk-55>

26% у онкологических пациентов [17], 12% у пациентов с ишемической болезнью сердца [18], 16% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом [19], 14% у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, а также 11% у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по шкале GAD-7 [20]. Распространенность депрессии по шкале HADS-D составила 28% для онкологической когорты [17], 20% для когорты с синдромом раздраженного кишечника [20] и 28% для когорты с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом [19]. Авторы отмечают одинаковые уровни тревоги в российской популяции больных ишемической болезнью сердца и выборке пациентов с ишемической болезнью сердца из европейских стран, которые проходили обследование по идентичному протоколу, и более высокий уровень депрессии в российской популяции по сравнению с европейской [18]. В предыдущем нашем исследовании мы оценивали уровни тревожности и депрессии у медработников и показали увеличение уровня тревожности с 16,09% в 2020 г. до 39,08% в 2022 г. и уровня депрессии с 8,05% в 2020 г. до 13,79% в 2022 г. Увеличение выраженности тревоги противоречило данным предыдущих лонгитюдных исследований [21].

Однако прошлое исследование имело ограничение: оценка тревоги и депрессии проводилась на основе самостоятельно заполняемых шкал (HADS), поэтому в связи с субъективным характером ответов не исключены были предвзятость или неточности. Также результаты опроса могли быть неверными из-за недооценки тревожных состояний, поскольку симптомы тревоги могут имитировать соматические заболевания или пересекаться с симптомами других психических заболеваний [22]. Для исправления возможных неточностей, обусловленных этим ограничением, мы добавили дополнительную шкалу оценки тревоги — GAD-7 — и провели оценку распространенности тревожно-депрессивных расстройств у случайной выборки пациентов, которым была проведена консультация психиатра.

Таким образом, целью данного исследования стала оценка распространенности тревожных и депрессивных состояний по данным самоопросников в выборке людей, проживающих в г. Москве, и ее сравнение с диагнозом врача-психиатра.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Провели одномоментное опросное исследование распространенности тревоги и депрессии с помощью скрининговых шкал и последующей клинической (врачебной) валидацией психического состояния опрошенных.

Измерения

В исследование, длившееся в период с июня 2022 г. по сентябрь 2023 г., были включены 1097 участников мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, проживающих в г. Москве.

Участники

Группа набиралась среди добровольцев, которые ответили на приглашение в социальных сетях пройти обследование на наличие психических расстройств. Критерием исключения являлось наличие ранее диагностированного психического расстройства и тяжелых соматических заболеваний. Объявление содержало сведения о целях и задачах исследования, месте его проведения, критериях включения и невключения. Тестовый материал предоставлялся в электронном виде, с использованием онлайн-инструмента «Google Формы» (Google LLC, США). Участникам исследования предлагалось указать пол, возраст, образование (отсутствует, начальное школьное, неполное среднее, полное среднее, высшее, ученая степень или аспирантура), место проживания и ответить на вопросы шкал HADS и GAD-7. Информацию в электронную форму можно было внести только один раз в рамках одной сессии, после завершения которой вернуться к результатам опроса было невозможно. Однако в процессе заполнения электронной формы допускалось исправление ответов. Нельзя было оставлять вопросы шкал неотвеченными.

Далее случайным образом, с помощью функции Lotto на VBA в Excel из числа заполнивших онлайн-опросник были отобраны для целей настоящего исследования данные 100 человек, с которыми связались по телефону и предложили посетить бесплатную анонимную очную консультацию врача-психиатра. Потенциальных участников информировали, что консультация будет проводиться с исследовательской целью для проверки результатов психометрического тестирования. В случае согласия участникам

предлагали выбрать удобную дату из предложенных и свободный слот для посещения.

Врачи, как и участники исследования, на момент консультации не были осведомлены о результатах психометрического тестирования. По итогам консультации при наличии психических расстройств у испытуемых врачи выставляли диагноз в соответствии с критериями МКБ-10⁵.

Шкалы оценки тревожности и депрессии

В исследовании по разработке метода оценки риска психических расстройств психометрическое тестирование проведено с использованием адаптированных на русский язык шкал GAD-7 и HADS. Шкала GAD-7 (чувствительность — 89%, специфичность — 82% [23]) включает 7 утверждений, каждое с 4 вариантами ответа, которые ранжируются от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптомов тревоги [24]. Шкала HADS состоит из двух подшкал — тревожности (HADS-A, специфичность — 94,0%, чувствительность — 73,8%) и депрессии (HADS-D, чувствительность — 72,9%, специфичность — 92,5%) [25]. Каждая подшкала включает 7 утверждений с 4 вариантами ответа, отражающими степень выраженности признака — от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) [26]. Наличие тревоги устанавливали при суммарной оценке ≥ 10 баллов по GAD-7 [23] и/или ≥ 10 баллов по шкале HADS-A, депрессию — при ≥ 9 баллов по шкале HADS-D [27].

Статистический анализ

Анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й и 75-й процентиля). Оценки тревожности и депрессии в независимых группах сравнивали с использованием Н-критерия Краскела–Уоллиса (≥ 3 групп) и U-критерия Манна–Уитни (для 2 групп). Сравнение частот в независимых группах проведено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки внутренней согласованности шкал HADS и GAD-7 применяли коэффициент альфа Кронбаха (при полностью идентичных результатах значение коэффициента равно 1, $>0,9$ — очень хорошая согласованность, $>0,8$ — хорошая,

$>0,7$ — достаточная, $>0,6$ — сомнительная, $>0,5$ — плохая, $<0,5$ — недостаточная). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Каждый потенциальный участник исследования подписывал письменное информированное добровольное согласие на использование в научных целях полученных исследователями данных. После консультации психиатра всем участникам исследования выдавали результаты психометрического исследования. Результаты консультации психиатра оставались конфиденциальными и не сообщались участникам исследования. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 1 от 25 января 2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

База данных пациентов, принявших участие в исследовании по разработке метода оценки риска психических расстройств, включала данные о 1097 участниках, среди которых было 794 (72%) женщины. Медиана возраста опрошенных — 29 (23; 37) лет. Высшее образование на момент опроса было у 841 (76%) человека, из них ученая степень была у 69 человек; полное среднее образование — у 153 (14%) человек, неполное среднее — у 12 (1%) человек; не ответили на вопрос о своем образовании 103 (9%) человека. Медиана оценки тревожности по шкале GAD-7 составила 4 (2; 7) балла, по шкале тревожности HADS-A — 6 (3; 9) баллов, по шкале депрессии HADS-D — 4 (2; 7) балла. Тревожное расстройство по шкале GAD-7 (≥ 10 баллов) обнаружено у 163 (14,86%) участников исследования, по шкале HADS-A (≥ 10 баллов) — у 164 (14,9%), хотя бы по одной из указанных шкал — у 168 (15,3%). Депрессия по шкале HADS-D (≥ 9 баллов) выявлена у 152 (13,86%) опрошенных.

Клиническая оценка тревожности и депрессии

Случайным образом из опрошенных была отображена группа из 82 человек, которым была проведена

⁵ Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10–F19) / МКБ-10. Доступен по ссылке: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4048>

анонимная консультация психиатра. Группы людей, не попавших в случайную выборку и прошедших консультацию психиатра, были сопоставимы с остальными участниками этого исследования по возрасту, полу и уровню образования (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика лиц, вошедших в случайную выборку

Параметры	Группа не попавших в случайную выборку (n=1015)	Случайная выборка (n=82)	U-критерий Манна-Уитни	p
Возраст, годы	29 (23; 37)	27 (22; 31)	30 430	0,07
Женский пол, абс. (%)	730 (72)	64 (78)	1,24	0,27
Высшее образование, абс. (%)	778 (77)	63 (77)	3,16	0,08
Ученая степень, абс. (%)	62 (6)	7 (8)	0,64	0,43
Полное среднее образование, абс. (%)	141 (14)	12 (15)	0,03	0,86

По заключению врачей-психиатров, из 82 пришедших на консультацию психически здоровыми признаны 32 (39%) участника, аффективные расстройства с ведущим депрессивным синдромом (депрессивные расстройства) обнаружены у 19 (23%) человек, невротические расстройства с преобладанием тревожной симптоматики (тревожные расстройства) — у 18 (22%) человек, другие психические расстройства — у 13 (16%) человек (рис. 1).

Доли людей с депрессивной симптоматикой по результатам тестирования и по оценке врача совпадали ($\chi^2=3,02$; $p=0,083$). Среди 18 пациентов с диагнозом депрессии по оценке врача у 11 тот же результат был достигнут по данным психометрического теста (чувствительность 61%). Из 64 пациентов без депрессии по оценке врача только у 17 результаты теста были положительными (специфичность 73%). Оценка 24 (29%) человек по результатам теста не совпала с оценкой психиатра (табл. 2). Доля людей с тревожной симптоматикой отличалась от таковой при оценке врачом-психиатром ($\chi^2=8,8$; $p=0,004$), чувствительность составляла 58%, а специфичность — 59%. Оценка 34 (41%) человек по результатам теста не совпала с оценкой психиатра (табл. 3).



Рисунок 1. Структура психических расстройств, диагностированных в результате консультаций психиатров.

Источник: Савенкова и др., 2024.

Таблица 2. Сопоставление результатов психометрического тестирования и клинической (врачебной) оценки наличия депрессивного расстройства

Психометрическое тестирование	Клиническая (врачебная) оценка		Всего
	Депрессия (-)	Депрессия (+)	
Депрессия (-)	47 (57%)	7 (9%)	54 (66%)
Депрессия (+)	17 (21%)	11 (13%)	28 (34%)
Всего	64 (78%)	18 (22%)	82 (100%)

Примечание: (-) — отсутствие депрессии; (+) — наличие депрессии; (-)/(+) — для результатов тестирования наличие депрессивного расстройства устанавливали при суммарной оценке ≥ 9 баллов по шкале HADS-D.

Таблица 3. Сопоставление результатов психометрического тестирования и клинической (врачебной) оценки наличия тревожного расстройства

Психометрическое тестирование	Клиническая (врачебная) оценка		Всего
	Тревожность (-)	Тревожность (+)	
Тревожность (-)	37 (45%)	8 (10%)	45 (55%)
Тревожность (+)	26 (32%)	11 (13%)	37 (45%)
Всего	63 (77%)	19 (23%)	82 (100%)

Примечание: (-) — отсутствие тревожного расстройства; (+) — наличие тревожного расстройства; (-)/(+) — для результатов тестирования наличие тревожного расстройства устанавливали при суммарной оценке ≥ 10 баллов по шкале GAD-7 и/или ≥ 10 баллов по шкале HADS-A.

Таблица 4. Внутренняя согласованность (альфа Кронбаха) шкал в группах с разными врачебными оценками психического здоровья

Психическое здоровье*	Шкалы		
	GAD-7	HADS-A	HADS-D
Психически здоровые	0,916	0,850	0,835
Тревожные расстройства	0,882	0,733	0,873
Депрессивные расстройства	0,819	0,911	0,868
Другие психические расстройства	0,676	0,683	0,967

Примечание: *Согласно результатам врачебной консультации. GAD-7 — «Шкала генерализованного тревожного расстройства»; HADS — «Госпитальная шкала тревоги и депрессии».

Оценка внутренней согласованности показала хорошую согласованность шкал, кроме оценки тревожности в группе лиц с другими психическими расстройствами (табл. 4).

Далее проводили сравнение оценок тревожности и депрессии по шкалам в группах пациентов

с разными клиническими диагнозами. Для шкал GAD-7 и HADS-A таких различий обнаружено не было. Статистически значимые отличия между группами при их сравнении были выявлены по показателю оценки депрессии по шкале HADS-D (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании случайной выборки в количестве 1097 человек, проживающих в г. Москве, откликнувшихся на приглашение в социальных сетях для участия в научном исследовании психического здоровья, доля людей с тревожным расстройством составила 14,9%, причем этот показатель был одинаковый для обеих исследуемых шкал (GAD-7 и HADS-A). Доля пациентов с депрессивным расстройством составила 13,86% по результатам самоопросника HADS-D. Данные значения выше общемирового уровня, что было показано и в предыдущих исследованиях, проведенных в России [7]. В период пандемии COVID-19 доля людей с тревожными и депрессивными расстройствами, по оценкам выборки, схожей с нашей, составила 14 и 8% соответственно [28]. Таким образом, доля тревожных расстройств была одинаковой, а доля депрессивных расстройств возросла. При сравнении полученных в настоящей работе значений с данными наших прошлых исследований в когорте испытуемых, являющихся медицинскими работниками, депрессивные расстройства встречались с той же частотой (13,79 и 13,86% для предыдущего и настоящего исследований соответственно), а уровень тревожных расстройств в общей популяции был ниже, чем у медицинских работников (14,86 и 39,08% соответственно).

Шкалы GAD-7 и HADS, на основании которых была проведена оценка тревожно-депрессивных состояний, являются простыми в заполнении самоопросниками, состоящими из небольшого количества вопросов. Несмотря на то что шкалы GAD-7 и HADS были разработаны для выявления тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с психической или соматической патологией, существует значительное количество публикаций об их применении в общей популяции. В табл. S1 в Приложении приведены некоторые из них.

Различные оценки долей тревожно-депрессивных расстройств могут отличаться в исследованиях из-за различий выбранного порогового значения. В 2023 г.

Таблица 5. Сравнение баллов тревожности и депрессии по самоопросникам в группах с разной клинической оценкой психического здоровья

Шкалы	Оценка психического здоровья врачом				Н	р
	Психически здоровые (n=32)	Тревожные расстройства (n=18)	Депрессивные расстройства (n=19)	Другие психические расстройства (n=13)		
GAD-7 Me (Q1; Q3)	4,5 (3,0; 8,25)	9,0 (4,0; 13,5)	12,5 (6,25; 13,0)	5,0 (2,0; 11,0)	7,60	0,06
HADS-A Me (Q1; Q3)	7,0 (4,75; 9,25)	10,0 (5,0; 12,0)	12,5 (8,5; 15,5)	6,0 (4,0; 12,0)	7,57	0,06
HADS-D Me (Q1; Q3)	4,0 (2,0; 8,0)	6,0 (2,5; 10,5)	11,0 (5,25; 13,0)	6,0 (4,0; 8,0)	8,00	0,05

Примечание: GAD-7 — «Шкала генерализованного тревожного расстройства»; HADS — «Госпитальная шкала тревоги и депрессии».

была проведена валидация русскоязычной шкалы HADS на российской популяции и определены пороговые значения для выявления клинически значимых форм заболевания [16], какими мы и пользовались в нашем исследовании.

Участники нашего исследования были молодыми людьми с медианой возраста 29 лет. Хотя большинство исследований сообщают о том, что риск тревожных и депрессивных расстройств увеличивается с возрастом [29], в последнее время появляются данные, свидетельствующие, что тревожно-депрессивные расстройства затрагивают все более молодые слои общества [30, 31].

Применение скрининговых шкал осложняется тем, что результаты могут быть завышены из-за ипохондричности в рамках личностного склада и субъективного восприятия вопросов опрашиваемыми. Согласно исследованию Sato, Kawahara (2011), память избирательна для негативных состояний настроения, таких как тревога, депрессия и беспомощность. По мнению авторов, люди склонны преувеличивать значимость отрицательных впечатлений в прошлом (показано при сравнении результатов ретроспективной оценки с ежедневными) [32]. Эти данные частично подтверждаются результатами Nowgen и Suls, которые показали, что пребывающие в тревожном настроении сообщали о большем количестве сопутствующих симптомов, в то время как те, у кого было подавленное настроение, сообщали о большем количестве симптомов в прошлом [33]. Tarple и соавт. (2019) в своем исследовании выявили, что вопросы кратких опросников тревоги и депрессии PROMIS могут быть слишком сложными для людей с низким уровнем медицинской грамотности. Люди с ограниченной медицинской грамотностью могут отличаться

в своей реакции на вопросы о депрессии и тревоге по сравнению с людьми, у которых уровень медицинской грамотности выше [34]. В 2023 г. было проведено исследование, в котором 30 подростков в возрасте от 15 до 17 лет отвечали на вопросы шкалы GAD-7 каждые три недели в течение года. Результаты показали, что у людей с одинаковыми оценками по шкале GAD-7 наблюдалась различная динамика симптомов [35]. Это свидетельствует о том, что картина жалоб вариативна и динамична, для полного понимания клинической картины необходимо учитывать не только оценку на определенный момент времени, но и ее динамику во времени, а также нужно обращаться к профильным специалистам для верификации диагноза.

В нашем исследовании 82 человека из общей выборки прошли анонимную консультацию психиатра, в результате чего люди были разделены на 4 группы: с отсутствием психических расстройств (39%), с аффективными расстройствами с ведущим депрессивным синдромом (23%), с невротическими расстройствами с преобладанием тревожной симптоматики (22%), с другими психическими расстройствами (16%). Следует отметить, что доля тревожных расстройств при оценке врачом-психиатром была выше, чем по результатам самоопросника.

Также следует обратить внимание на 13 (16%) человек, впервые получивших психиатрические диагнозы, которые относились к группе расстройств шизофренического спектра и расстройствам личности. В популяции доля лиц с расстройствами личности составляет около 8% [36], с расстройствами шизофренического спектра — 1% [37]. Может быть несколько причин такого большого процента людей с подобными диагнозами, выявленными при обследовании, причем следует учесть тот факт, что

испытуемые отрицали наличие у себя ранее диагностированного психического расстройства. Стигма, связанная с психическим здоровьем, может вызывать у людей чувство стыда или страха при мысли о посещении психиатра [38]. В целом недостаток информации, страх осуждения и ограниченный доступ к помощи могут быть основными причинами, по которым люди не обращаются за психиатрической помощью. Однако дистресс вследствие психических нарушений может проявляться в стремлении исследовать свое психическое состояние, что и могло послужить мотивом у испытуемых нашей выборки пройти онлайн-тестирование, а затем и очную консультацию у врача-психиатра в рамках настоящего исследования.

Оценка внутренней согласованности пунктов опросников GAD-7 и HADS позволила нам показать отсутствие случайной постановки ответов респондентами. Самый низкий уровень, указывающий на достаточную, но не хорошую согласованность, был для шкал, оценивающих тревогу (GAD-7 и HADS-A), в группе испытуемых, которым были поставлены диагнозы расстройства личности и расстройства шизофренического спектра.

Мы не обнаружили отличий внутренней согласованности оценок тревожности и депрессии по шкалам между клиническими группами, выделенными врачами-психиатрами. Это говорит о том, что люди не ставили оценки случайно, а пытались отразить свое состояние. В то же самое время при сравнении показателей по шкалам отмечаются значимые отличия в группе пациентов с клиническим диагнозом депрессивного расстройства, тогда как в отношении тревоги значимых отличий между клиническими группами выявлено не было. Тревожный аффект может быть клиническим симптомом депрессивного расстройства [39]. В случае заполнения самоопросников пациенты субъективно отмечают у себя чувство тревоги, симптомы депрессии могут отходить на второй план и не выявляться при скрининге либо в силу отсутствия субъективных жалоб, либо в силу особенностей клинических проявлений, которые вопросы скрининговых шкал не учитывают. Клиническая дифференциация тревожных и депрессивных расстройств является сложной задачей. Наличие тревожного аффекта может рассматриваться клиницистами как часть депрессивного расстройства, а не как самостоятельное тревожное расстройство. Кроме того,

тревожные и депрессивные расстройства могут быть коморбидными состояниями [40]. Результаты диагностики могут зависеть от опыта и особенностей образования врача-психиатра, который трактует клинические проявления у пациента либо как самостоятельное тревожное расстройство, либо как депрессию с тревожным аффектом [41]. Вместе с тем известно о невысоком уровне надежности диагностики тревожных расстройств при использовании специалистами критериев МКБ-10 [42].

Ограничением настоящего исследования является смещенная выборка. Исследование проведено при участии жителей мегаполиса с высокой долей в выборке женщин, лиц с высшим образованием, лиц с психическими расстройствами (согласно заключениям врачей, консультировавших участников исследования). Люди, интересующиеся своим психическим здоровьем и участвующие в подобных исследованиях, с большей вероятностью могут иметь или подозревать у себя наличие какого-либо психического расстройства. Однако обойти данное ограничение очень сложно, и большинство исследований, проведенных на добровольцах, имеют такую же смещенную выборку. Из-за различных экономических, социодемографических и средовых факторов в разных регионах России на первое место могут выходить другие факторы, влияющие на психическое здоровье [43, 44]. Для крупных городов, таких как Москва, проблема тревожно-депрессивных расстройств является наиболее актуальной. Онлайн-тестирование имеет стандартные ограничения, описанные в других работах [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень тревоги и депрессии в случайной выборке людей, проживающих в Москве, откликнувшихся на приглашение в социальных сетях принять участие в научном исследовании психического здоровья, был выше общемирового уровня и составил около 14%.

Доля людей с депрессивной симптоматикой, оцененная с помощью шкал, была сопоставима с клинической оценкой психиатра, а оценка тревожной симптоматики была завышена по результатам тестирования.

Диагностика тревожно-депрессивных расстройств на раннем этапе является актуальной задачей, и скрининговые шкалы, предназначенные для самостоятельного заполнения пациентом, могут решить эту задачу, однако их уровень достоверности не слишком высок.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск интегрированных подходов, совмещающих в себе простоту и доступность психометрических методик и точность клинического интервью.

История публикации

Рукопись поступила: 08.12.2023

Рукопись принята: 27.09.2024

Опубликована онлайн: 09.12.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в статью, проверили и одобрили ее окончательную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование выполнено с использованием финансовых средств гранта № 2707-2/22 Московского центра инновационных технологий в здравоохранении.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Приложение к данной статье доступно по doi:

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15487-145377>

Цитировать:

Савенкова В.И., Зоркина Я.А., Очнева А.Г., Зельцер А.И., Рябинина Д.А., Цурина А.М., Голубева Е.А., Гончарова А.С., Алексеенко И.В., Костюк Г.П., Морозова А.Ю. Оценка распространенности тревожно-депрессивных расстройств на выборке жителей Москвы: сравнение данных самоопросников GAD-7 и HADS с клинической оценкой врача-психиатра // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. CP15487. doi: 10.17816/CP15487

Сведения об авторах

***Валерия Игоревна Савенкова**, младший научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 3172-2782, Scopus Author ID: 57224724283, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8381-5445>
E-mail: i@savva9806.ru

Яна Александровна Зоркина, к.б.н., старший научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева

Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3017-3328, Researcher ID: H-2424-2013, Scopus Author ID: 54584719100, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>

Александра Геннадьевна Очнева, научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; младший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3120-8975, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-5503>

Ангелина Ильинична Зельцер, лаборант-исследователь Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 7430-0893, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2715-1523>

Дарья Анатольевна Рябинина, младший научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 7000-7963, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3756-5619>

Анна Михайловна Цурина, лаборант-исследователь Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; студентка ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0598-2564>

Елизавета Александровна Голубева, лаборант-исследователь Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4024-5184>

Анна Сергеевна Гончарова, руководитель проектов Московского центра инновационных технологий в здравоохранении; Scopus Author ID: 57194511103

Ирина Васильевна Алексеенко, к.б.н., заместитель директора Московского центра инновационных технологий в здравоохранении; руководитель группы генной иммуноонкотерапии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова; заведующая сектором генной онкотерапии НИЦ «Курчатовский институт»; e-Library SPIN-код: 6827-4693, Scopus Author ID: 54408175400

Георгий Петрович Костюк, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 3424-4544, Researcher ID: AAA-1682-2020, Scopus Author ID: 57200081884, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>

Анна Юрьевна Морозова, к.м.н., руководитель отдела Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; руководитель лаборатории экспериментальной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3233-7638, Researcher ID: T-1361-2019, Scopus Author ID: 55648593900, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-5299>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry*. 2023;30(1):44. doi: 10.1186/s43045-023-00315-3
3. Korabel'nikova EA. [Anxiety disorders in adolescents]. *Medicinskij sovet*. 2018;(18):34–43. In Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-34-43
4. Evstifeeva SE, Shal'nova SA, Kucenko VA, et al. [Anxiety and depression: ten-year changes of prevalence and its association with demographic and socio-economic characteristics according to the ESSE-RF study]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2023;22(S8):68–79. In Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3796
5. Soljanik MA. [Depression in general medical practice: an educational and methodological guide]. Saint-Petersburg: Publishing house of the I.I. Mechnikov NWSMU; 2015. 41 p. In Russian.
6. Nair SS, Kwan SC, Ng CWM, et al. Approach to the patient with multiple somatic symptoms. *Singapore Med J*. 2021;62(5):252–258. doi: 10.11622/smedj.2021059
7. Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, et al. Screening for Depression and Suicide Risk in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2023;329(23):2057–2067. doi: 10.1001/jama.2023.9297
8. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00296-3
9. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092
10. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3921–3926. doi: 10.1007/s00520-019-05244-8
11. Pogosova NV, Oganov RG, Bojcov SA, et al. [Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the russian part of international multicenter study EUROASPIRE IV]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2017;16(5):20–26. In Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2017-5-20-26
12. Klinkova AS, Kamenskaja OV, Loginova IJu, et al. [Features of psychoemotional status in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after cardiac surgery during the COVID-19 pandemic]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(8):80–87. In Russian. doi: 10.17116/jnevro202212208180
13. Huang XJ, Ma HY, Wang XM, et al. Equating the PHQ-9 and GAD-7 to the HADS depression and anxiety subscales in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2022;311:327–335. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.079
14. Snijkers JTW, van den Oever W, Weerts ZZRM, et al. Examining the optimal cutoff values of HADS, PHQ-9 and GAD-7 as screening instruments for depression and anxiety in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(12):e14161. doi: 10.1111/nmo.14161
15. Zolotareva AA. [Adaptation of the Russian version of the Generalized Anxiety Disorder-7]. *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapija*. 2023;31(4):31–46. In Russian. doi: 10.17759/cpp.2023310402
16. Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, et al. [Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population]. *Profilakticheskaja medicina*. 2023;26(4):7–14. In Russian. doi: 10.17116/profmed2023260417
17. Muzzatti B, Agostinelli G, Bomben F, et al. Intensity and Prevalence of Psychological Distress in Cancer Inpatients: Cross-Sectional Study Using New Case-Finding Criteria for the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Front Psychol*. 2022;13:875410. doi: 10.3389/fpsyg.2022.875410
18. Soares-Filho GL, Freire RC, Biancha K, et al. Use of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a cardiac emergency room: chest pain unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(3):209–214. doi: 10.1590/s1807-59322009000300011
19. Karpenko OA, Melihov OG, Tjazhel'nikov AA, et al. [Diagnosing and treating depression and anxiety in patients with cardiovascular disorders and diabetes mellitus in primary healthcare: is training of physicians enough for improvement?]. *Consort Psychiatr*. 2021;2(4):2–12. In Russian. doi: 10.17816/CP112
20. Hu Z, Li M, Yao L, et al. The level and prevalence of depression and anxiety among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome: a network meta-analysis. *BMC gastroenterol*. 2021;21(1):23. doi: 10.1186/s12876-020-01593-5
21. Syunyakov T, Zorkina Y, Ochneva A, et al. Comparison of Anxiety and Depression Rates in Russian Health Care Professionals in 2020 and 2023. *Psychiatr Danub*. 2023;35(Suppl 2):296–301.
22. Moryś JM, Bellwon J, Adamczyk K, et al. Depression and anxiety in patients with coronary artery disease, measured by means of self-report measures and clinician-rated instrument. *Kardiol Pol*. 2016;74(1):53–60. doi: 10.5603/KP.a2015.0116
23. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092

24. [The GTR-7 questionnaire (GAD7) and the WFSBP recommendations for the treatment of generalized anxiety disorder]. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behтерева*. 2013;(2):71. In Russian.
25. Wu Y, Levis B, Sun Y, et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ*. 2021;373:n972. doi: 10.1136/bmj.n972
26. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
27. Kukshina AA, Kotel'nikova AV, Rassulova MA, et al. [Investigation of the psychometric properties of the hospital anxiety and depression scale (HADS) recommended for general medical practitioners, on a sample of patients with impaired motor functions]. *Klinicheskaja i special'naja psihologija*. 2023;12(2):1–24. In Russian. doi: 10.17759/cpse.2023120201
28. Karpenko OA, Syunyakov TS, Kulygina MA, et al. Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and distress — online survey results amid the pandemic in Russia. *Consort Psychiatr*. 2020;1(1):8–20. doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20
29. Andreescu C, Varon D. New research on anxiety disorders in the elderly and an update on evidence-based treatments. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(7):53. doi: 10.1007/s11920-015-0595-8
30. Caldwell DM, Davies SR, Hetrick SE, et al. School-based interventions to prevent anxiety and depression in children and young people: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):1011–1020. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30403-1
31. Lakasing E, Mirza Z. Anxiety and depression in young adults and adolescents. *Br J Gen Pract*. 2020;70(691):56–57. doi: 10.3399/bjgp20X707765
32. Sato H, Kawahara J. Selective bias in retrospective self-reports of negative mood states. *Anxiety Stress Coping*. 2011;24(4):359–367. doi: 10.1080/10615806.2010.543132
33. Howren MB, Suls J. The symptom perception hypothesis revised: depression and anxiety play different roles in concurrent and retrospective physical symptom reporting. *J Pers Soc Psychol*. 2011;100(1):182–195. doi: 10.1037/a0021715
34. Taple BJ, Griffith JW, Wolf MS. Interview Administration of PROMIS Depression and Anxiety Short Forms. *Health Lit Res Pract*. 2019;3(3):e196–e204. doi: 10.3928/24748307-20190626-01
35. Wang B, Nemesure MD, Park C, et al. Leveraging deep learning models to understand the daily experience of anxiety in teenagers over the course of a year. *J Affect Disord*. 2023;329:293–299. doi: 10.1016/j.jad.2023.02.084
36. Winsper C, Bilgin A, Thompson A, et al. The prevalence of personality disorders in the community: a global systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2020;216(2):69–78. doi: 10.1192/bjp.2019.166
37. Lindhardt L, Nilsson LS, Munk-Jørgensen P, et al. Unrecognized schizophrenia spectrum and other mental disorders in youth disconnected from education and work-life. *Front Psychiatry*. 2022;13:1015616. doi: 10.3389/fpsy.2022.1015616
38. Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA. [The problem of stigma in psychiatry and suicidology]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2012;(4):5–13. In Russian.
39. Vertogradova OP, Stepanov IL, Maksimova NM, et al. [Clinical and pathogenetic aspects in typology of depression]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2012;22(3):5–10. In Russian.
40. Petrova NN, Palkin JuP, Faddeev DV, et al. [Comorbidity of depression and anxiety in clinical practice]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C.C Korsakova*. 2021;121(4):31–37. In Russian. doi: 10.17116/jnevro202112104131
41. Ionescu DF, Niciu MJ, Henter ID, et al. Defining anxious depression: a review of the literature. *CNS Spectr*. 2013;18(5):252–260. doi: 10.1017/S1092852913000114
42. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ, et al. The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry*. 2018;17(2):174–186. doi: 10.1002/wps.20524
43. Fatima SM, Khan S, Sadia R. The Relationship between Perceived Infectability and Psychological Well-being: The Mediating Role of Covid-19 Anxiety. *Psychol Russ*. 2023;16(2):63–71. doi: 10.11621/pir.2023.0205
44. Klimochkina AY, Nekhorosheva EV, Kasatkina DA. Existential Well-being, Mental Health, and COVID-19: Reconsidering the Impact of Lockdown Stressors in Moscow. *Psychol Russ*. 2022;15(2):14–31. doi: 10.11621/pir.2022.0202

Динамика клинико-психопатологических проявлений и качества социального функционирования пациентов с шизофренией, получающих палиперидона пальмитат в разных лекарственных формах: неинтервенционное наблюдательное исследование

Dynamics of clinical manifestations and social functioning in schizophrenia: a non-interventional observational study of paliperidone palmitat dosage forms

doi: 10.17816/CP15567

Оригинальное исследование

Aleksandr Reznik^{1,2,3,4}, Olga Karpenko¹, Elena Shumakova³, Aleksandr Mudrak¹, Andrey Sokolov¹, Svetlana Nazimova^{2,5}, Alina Saifulina⁶, Anton Eliseenko⁷, Tatjana Matvievskaya³, Angelina Khannanova^{2,3,8}, Vladimir Revenko^{2,4}, Dmitriy Scherbakov³, Yuriy Martynyuk³, Aleksandr Arbuzov^{2,4}, Oleg Yacenko², Polina Alekseeva¹, Aleksandr Berdalín¹, Larisa Burygina³

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

² BIOTECH University, Moscow, Russia

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

⁴ Moscow Regional Mental-health Hospital No. 5, Moscow, Russia

⁵ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

⁶ Clinic of Psychiatry and Psychotherapy "Mindset", Moscow, Russia

⁷ Mental health clinic "Empathy", Moscow, Russia

⁸ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Александр Резник^{1,2,3,4}, Ольга Карпенко¹, Елена Шумакова³, Александр Мудрак¹, Андрей Соколов¹, Светлана Назимова^{2,5}, Алина Сайфулина⁶, Антон Елисеенко⁷, Татьяна Матвиевская³, Ангелина Ханнанова^{2,3,8}, Владимир Ревенко^{2,4}, Дмитрий Щербаков³, Юрий Мартынюк³, Александр Арбузов^{2,4}, Олег Яценко², Полина Алексеева¹, Александр Бердалин¹, Лариса Бурьгина³

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

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

⁴ ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5», Москва, Россия

⁵ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

⁶ ООО «МАЙНДСЕТ», Москва, Россия

⁷ ООО «Эмпатия», Москва, Россия

⁸ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Over the past seven years, the use of long-acting forms of antipsychotic medication has significantly increased in Russia. Specifically, in Moscow, from 2016 to 2021, the proportion of prescribed injectable long-acting antipsychotics had increased more than sevenfold (from 3% to 23%). Studies have shown that the correct selection of target groups for such therapy can reduce the frequency of relapses requiring hospitalization, lower the costs of inpatient care, and shift the focus of therapy from multiple drug administrations to psychosocial work.

AIM: This study was aimed at evaluating changes over time in psychosocial functioning, as well as clinical and psychopathological manifestations, in patients with schizophrenia during early remission and while on therapy with different forms of paliperidone: oral paliperidone (OP), paliperidone palmitate administered once monthly (PP1M), and paliperidone palmitate administered once every three months (PP3M).

METHODS: The observational study included 155 patients: 54 patients who had been treated with another second-generation antipsychotic received OP, 50 patients who had been treated with another antipsychotic received PP1M injections, and 51 patients who had been in remission for four months after treatment with PP1M received PP3M. The duration of the follow-up period was 12 months. Assessment of personal and social functioning was conducted five times: before the start of treatment, and 3, 6, 9, and 12 months later.

RESULTS: Treatment in all groups led to a statistically significant reduction in the severity of positive symptoms ($p < 0.001$). Hallucinations proved more susceptible to therapy ($p < 0.001$), while persistent delusions showed greater treatment resistance. Significantly more patients in the PP1M and PP3M groups had completed the entire program ($n=24$, 48.0%, and $n=30$, 58.8%, respectively) compared to the OP group ($n=11$, 20.4%). The PP3M group demonstrated the highest treatment adherence, with the largest number of patients completing the study, and a similar rate of exacerbations or inadequate efficacy compared to the other groups.

CONCLUSION: Treatment with different forms of paliperidone provides a roughly equal pace reduction in the severity of schizophrenia, including positive and negative symptoms. The PP3M group had better adherence and the highest number of patients who fully completed the study.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: За последние 7 лет в России отмечается заметный рост применения пролонгированных форм антипсихотиков. В частности, в Москве с 2016 по 2021 г. доля инъекционных форм пролонгированных антипсихотиков увеличилась более чем в 7 раз (с 3 до 23%). Исследования показали, что правильный выбор целевых групп для такой терапии может уменьшить частоту рецидивов с госпитализацией, снизить затраты на стационарную помощь и сместить акцент терапевтической помощи от многоразового приема препаратов к психосоциальной работе.

ЦЕЛЬ: Изучение динамики психосоциального функционирования и клинико-психопатологических проявлений у пациентов с шизофренией в период становления ремиссии на фоне терапии различными формами палиперидона: пероральной формой палиперидона (ПП), палиперидона пальмитатом для введения 1 раз в месяц (ПП1М) и палиперидона пальмитатом для введения 1 раз в 3 месяца (ПП3М).

МЕТОДЫ: В наблюдение были включены 155 пациентов: 54 пациента после лечения другим антипсихотиком второго поколения получали ПП, 50 пациентам после лечения другим антипсихотиком были назначены инъекции ПП1М, 51 пациенту после купирования обострения и 4 месяцев лечения ПП1М выполняли инъекции ПП3М. Период наблюдения составил 12 месяцев. Оценка личностного и социального функционирования проводилась 5 раз: до начала лечения, спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Терапия во всех группах привела к статистически значимому снижению выраженности позитивных симптомов ($p < 0,001$). При этом более чувствительными к терапии оказались галлюцинации ($p < 0,001$), тогда как остаточный бред оставался более устойчивым к терапии. В группе ПП1М ($n=24$, 48,0%) и ППЗМ ($n=30$, 58,8%) больше пациентов полностью завершили программу исследования по сравнению с группой ПП ($n=11$, 20,4%). При этом в группе ППЗМ отмечалось наилучшее соблюдение назначенной схемы терапии; максимальное число пациентов, полностью завершивших исследование; равное с другими группами количество случаев обострений или недостаточной эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Терапия различными лекарственными формами палиперидона обеспечивает примерно равный темп и интенсивность редукции общей тяжести шизофрении, позитивных и негативных симптомов. В группе ППЗМ наблюдалось лучшее следование назначенной схеме терапии и наибольшее количество пациентов, полностью завершивших исследование.

Keywords: *paliperidone palmitate; acute schizophrenia; remission of schizophrenia; psychosocial functioning; long-acting injectable antipsychotics*

Ключевые слова: *палиперидона пальмитат; обострение шизофрении; ремиссия шизофрении; социальное функционирование; пролонгированная форма антипсихотика*

ВВЕДЕНИЕ

Применение инъекционных пролонгированных форм антипсихотиков (long-acting injectable antipsychotics) представляет собой эффективный вариант лечения шизофрении, который позволяет преодолеть неоптимальную приверженность пациентов назначенной терапии, ведущую к рецидивам болезни [1–12]. Причем если раньше такие формы препаратов обычно назначались при хроническом течении болезни, когда в скором рецидиве психоза уже не было сомнений, то клинический опыт и научные исследования последних лет показали, что инъекционные пролонгированные формы антипсихотиков обеспечивают эффективную стратегию лечения пациентов с ранней фазой или первым эпизодом заболевания, при которых предотвращение рецидивов приносит наибольшую пользу [2, 4, 12].

Однако инъекционные пролонгированные формы антипсихотиков длительное время недостаточно использовались в мировой клинической практике и до последнего времени не были распространены в отечественной [13–16]. К сожалению, чаще всего игнорирование назначения инъекционных пролонгированных форм антипсихотиков связано с недостатком знаний и со стойкими убеждениями врачей в том, что пролонгированные формы характеризуются большим риском нежелательных явлений (НЯ) и трудностью их коррекции, а также с тем действительным фактом, что наиболее современные

пролонгированные формы дороги и бывают недоступны для широкого применения [2].

Несмотря на имеющиеся противоречия в оценке пользы и рисков лечения шизофрении инъекционными пролонгированными формами антипсихотиков и неодинаковые результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных этой теме [17–22], большинство исследований, как рандомизированных, так и натуралистических, доказывают эффективность терапии пролонгированными формами палиперидона у пациентов с шизофренией [23–38]. Отмечается, что палиперидона пальмитат снижает выраженность позитивных, негативных симптомов, враждебности и агрессии, оказывает прокогнитивное действие [25, 26, 35, 39–41].

Инъекционные пролонгированные формы палиперидона оказывают противорецидивное действие, доказанное в РКИ, метаанализах, наблюдательных исследованиях разной длительности [3, 4, 28, 30–32, 38, 39, 42–48]. При этом из всех форм палиперидона лекарственная форма для введения 1 раз в 3 месяца в наибольшей степени снижает число рецидивов с госпитализацией и способствует стабилизации ремиссии, что подтверждается продолжительными сроками между датой отмены препарата и датой наступления обострения [16, 26, 30, 35, 36, 40, 48]. В исследованиях эффективности инъекционных пролонгированных форм палиперидона были обнаружены ценные для практического использования предикторы

устойчивости ремиссии, в частности уменьшение на 1 балл значения негативного фактора Мардера [49] «Шкалы оценки позитивных и негативных симптомов» (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и снижение на 1 балл значения субшкалы тяжести состояния «Шкалы общего клинического впечатления» (Clinical Global Impression Scale — Severity, CGI-S), а также увеличение на 7–10 баллов итогового значения «Шкалы личностного и социального функционирования» (Personal and Social Performance, PSP) [50]. Однако последние метаанализы не позволяют сделать однозначный вывод о превосходстве инъекционных пролонгированных форм палиперидона пальмитата в отношении противорецидивного действия над другими оральными и инъекционными антипсихотиками обоих поколений [38, 47].

Лечение инъекционными пролонгированными формами палиперидона характеризуется лучшей, в сравнении с антипсихотиками первого поколения и даже другими пероральными антипсихотиками второго поколения, приверженностью больных назначенной терапии [28, 29, 36, 39, 42, 43]. Причем улучшение удовлетворенности результатами лечения и следование назначенной терапии пролонгированными формами палиперидона отмечаются в том числе и у пациентов с тяжелой шизофренией [29, 39], которым, однако, для достижения клинической стабилизации требовались высокие дозы препарата [29]. В отдельных исследованиях показано, что палиперидона пальмитат способен заменить клозапин в лечении резистентной шизофрении [33], снижает риск суицидального поведения [30].

Считается, что палиперидона пальмитат хорошо переносится в любой лекарственной форме [24–26, 28, 29, 39, 51]. При его применении снижается частота назначений транквилизаторов и корректоров экстрапирамидной симптоматики, не отличающаяся от таковой у больных, принимающих плацебо [30, 38, 40, 51]. Лишь небольшое число пациентов прекращает терапию по причине НЯ, и отмечается постепенное убывание доли умеренных и выраженных НЯ [16]. Значимо чаще, чем в группе плацебо, наблюдаются такие НЯ, как увеличение массы тела, гиперпролактинемия и связанные с ней клинические проявления [35, 38, 47].

В ряде публикаций подчеркивается благотворное влияние инъекционных пролонгированных форм

палиперидона на качество жизни и уровень социального функционирования больных шизофренией [26, 36, 40, 41, 45]. Положительный эффект этой терапии особенно выражен у пациентов с первым эпизодом или недлительным сроком заболевания [35, 37, 40, 44], например менее 5 лет или 6–10 лет, по сравнению с теми, у которых болезнь длилась более 10 лет [26]. Получены данные, что скорейшее назначение палиперидона пальмитата для введения 1 раз в 3 месяца (ППЗМ) (paliperidone palmitate 3-monthly injectable) улучшает социальное функционирование, увеличивает продолжительность ремиссий и способствует формированию так называемой функциональной ремиссии, которая характеризуется возвращением прежнего социального статуса и характера деятельности [16, 28, 30, 41, 45, 46, 48, 50, 52, 53].

Внедрение пролонгированных форм палиперидона ассоциировано со снижением прямых и косвенных затрат, нагрузки на здравоохранение, числа госпитализаций и посещений врача [43, 54, 55]. Высокий уровень ответа на терапию, приверженность лечению и быстрая динамика улучшения социального функционирования на фоне приема палиперидона пальмитата против известных особенностей начальных этапов шизофрении — высокого потенциала рецидивирования и риска несоблюдения медикаментозной терапии — стали основанием рекомендовать инъекционные пролонгированные формы палиперидона, в том числе ППЗМ, не длительно болеющим пациентам, а пациентам на как можно ранних этапах заболевания [4]. Такая смена подходов была доказана в исследованиях [35, 37] и кратко выражена в евангельском изречении «Последние станут первыми», использованном Стефаном Шталем [56] в тексте и названии одной из его статей, посвященной применению пролонгированных антипсихотиков.

В России последние примерно 7 лет отмечается заметный рост применения пролонгированных антипсихотиков первого и второго поколений [13–15]. В частности, в Москве с 2016 по 2021 г. удельный вес инъекционных пролонгированных форм антипсихотиков увеличился более чем в 7 раз (с 3 до 23%). Причем если в 2013–2015 гг. среди назначавшихся инъекционных пролонгированных форм антипсихотиков превалировал рисперидон (76–77%), то с 2016 по 2021 г. структура назначений изменилась за счет увеличения удельного веса палиперидона.

К 2021 г. соотношение пролонгированных форм палиперидона и рисперидона характеризуется преобладанием палиперидона пальмитата: доля палиперидона пальмитата для введения 1 раз в месяц (ПП1М) (paliperidone palmitate 1-monthly injectable) составляет 37%, ППЗМ — 26% (всего 63%), доля пролонгированного рисперидона — 37% [14]. Исследования показали, что правильный отбор групп-мишеней для такой терапии может обеспечить сокращение более чем на порядок рецидивов с госпитализацией, снижение затрат на больничную помощь, смещение центра тяжести помощи от контроля многоразового приема препаратов к психосоциальной работе с акцентом на своевременное распознавание риска рецидива, формированием мотивации к выздоровлению, продолжению учебы и трудоустройству [16]. Вместе с тем для уточнения и подтверждения нюансов действия препарата на различные проявления хронической психической болезни, ее социальные последствия и влияние на иные органы и системы желательны проведение повторных исследований, в том числе прагматических РКИ, в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике [12, 29, 42].

Цель исследования — изучение динамики психосоциального функционирования и клинико-психопатологических проявлений у больных шизофренией в период становления ремиссии на фоне терапии различными лекарственными формами палиперидона: пероральной формой палиперидона (ПП), ПП1М и ППЗМ.

В задачи наблюдательной программы входило:

- получить данные о длительности продолжения назначенной поддерживающей терапии шизофрении пролонгированными формами антипсихотика в сравнении с пероральной формой;
- провести качественную и количественную оценку тяжести психотических симптомов в динамике на фоне терапии пролонгированными формами антипсихотика с разной длительностью действия по сравнению с пероральной формой антипсихотика;
- провести качественную и количественную оценку тяжести негативных симптомов в динамике на фоне терапии пролонгированными формами антипсихотика с разной длительностью действия по сравнению с пероральной формой антипсихотика;

- провести качественную и количественную оценку показателей социального функционирования в динамике на фоне терапии пролонгированными формами антипсихотика с разной длительностью действия по сравнению с пероральной формой антипсихотика;
- оценить частоту, представленность и тяжесть НЯ при лечении пролонгированными формами антипсихотика с разной длительностью действия.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное (наблюдательное) когортное проспективное исследование динамики клинических проявлений и уровня социального функционирования у больных параноидной шизофренией проведено на базе специализированных лечебных и научно-исследовательских учреждений города Москвы и Московской области (Россия): ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ), ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5».

Условия проведения исследования

Все пациенты получали терапию палиперидоном или палиперидона пальмитатом исходя из клинической необходимости и согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям по терапии шизофрении. В настоящем исследовании выборка была сформирована из мужчин и женщин с подтвержденным диагнозом «шизофрения», которым было показано в качестве вариантов терапии лечение палиперидоном для приема внутрь в суточной дозе от 3 до 12 мг, палиперидона пальмитатом в лекарственной форме для внутримышечного введения 1 раз в месяц в разрешенных дозах от 50 до 150 мг и для внутримышечного введения 1 раз в 3 месяца в разрешенных дозах от 175 до 525 мг.

Проведение и сбор данных в рамках настоящего исследования включали общий период наблюдения за пациентами с шизофренией с 18 марта 2021 г. по 11 апреля 2023 г. Максимальная продолжительность наблюдения за пациентом составляла 12 месяцев (360±7 дней).

Этическая экспертиза

Все пациенты, за динамикой психического состояния и социального функционирования которых проводилось наблюдение, получали полную информацию о проводимом исследовании и давали письменное согласие на участие в нем. Протокол исследования, информация пациенту об исследовании и форма информированного согласия пациента, индивидуальная регистрационная карта рассмотрены и проведение исследования было одобрено на заседании Независимого этического комитета при ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ (протокол заседания № 01 от 1 марта 2021 г.).

Участники

Критерии включения в наблюдательное исследование следующие.

Все обследуемые:

- диагностированная согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) параноидная шизофрения (F20), в том числе F20.00 — непрерывное течение, F20.01 — эпизодическое течение с нарастающим дефектом, F20.02 — эпизодическое течение со стабильным дефектом, F20.03 — эпизодическое ремиттирующее (рекуррентное) течение, F20.09 — период наблюдения менее года;
- пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент предоставления согласия на участие в наблюдении;
- показание к длительной антипсихотической терапии, вариантом которой, по мнению лечащего врача, может быть применение палиперидона перорально (ПП), или палиперидона пальмитата в лекарственной форме для ежемесячного внутримышечного применения (ПП1М), или палиперидона пальмитата в лекарственной форме для внутримышечного применения каждые 3 месяца (ППЗМ) (решение врача о назначении препарата определяется клиническими показаниями, а не дизайном исследования);
- наличие легких или умеренных бредовых идей или галлюцинаций, которые, однако, не требуют интенсификации терапии или обратной смены организационной формы психиатрической помощи (например, возвращения в круглосуточный стационар или стационар дневного пребывания);

- письменное информированное согласие пациента на сбор социально-демографических и медицинских данных и ответы на вопросы психометрических шкал, а также на обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных;
- перенесенное и завершившееся от 3 до 6 месяцев назад обострение шизофрении, лечение которого позволило добиться симптоматического улучшения и перейти на момент предоставления согласия к этапу долечивания (стабилизации) и противорецидивной терапии;
- выявленное на основании медицинского осмотра, анамнеза и основных показателей жизнедеятельности отсутствие заболеваний, которые, по мнению врача и после рассмотрения инструкции лекарственного препарата (Guideline on Summary of Product Characteristics, SmPC), являются противопоказанием для приема палиперидона.

1-я группа:

- пациент получает лечение ПП не более 7 дней, и решение о назначении палиперидона для приема внутрь в любой дозе было принято лечащим врачом в интересах лечения больного исходя из клинической необходимости, а не в целях исследования;
- пациент после купирования экстацербации шизофрении в течение не менее 4 месяцев получал другой антипсихотик.

2-я группа:

- пациент не более 7 дней назад начал курс лечения ПП1М, или лечащим врачом в интересах лечения больного принято решение о назначении палиперидона пальмитата для внутримышечного применения 1 раз в месяц в любой дозе исходя из клинической необходимости;
- пациент после купирования экстацербации шизофрении в течение не менее 4 месяцев получал другой антипсихотик с предшествующим включению во 2-ю группу инициальным курсом ПП или rispеперидона любой длительности, но не менее 3 суток.

3-я группа:

- пациент не более 7 дней назад начал курс лечения палиперидона пальмитатом для внутримышечного применения 1 раз в 3 месяца, или лечащим врачом в интересах лечения больного принято решение о назначении палиперидона

пальмитата для внутримышечного применения 1 раз в 3 месяца в любой дозе исходя из клинической необходимости;

- пациент после купирования экзацербации шизофрении в течение не менее 4 месяцев получал ПП1М.

Критерии невключения были следующие.

Все обследуемые:

- наличие диагноза любого другого психического расстройства, кроме параноидной шизофрении;
- отказ пациентов от участия в наблюдении и/или оценки его психического состояния с помощью клинических психометрических шкал;
- участие пациента в любом другом клиническом или наблюдательном исследовании лекарственных средств или других методов лечения;
- противопоказания к назначению палиперидона, которые определялись лечащим врачом на основании клинической картины болезни, имеющихся сопутствующих заболеваний и других индивидуальных рисков, а также противопоказаний, указанных в утвержденной Минздравом РФ инструкции по применению палиперидона;
- наличие клинически значимых соматических заболеваний: почек, печени, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, цереброваскулярных расстройств в стадии декомпенсации, онкологических и других прогрессирующих болезней, при котором назначение и дальнейшее применение палиперидона противопоказано;
- выявление в анамнезе тяжелой лекарственной аллергии или гиперчувствительности к палиперидону, рисперидону или их компонентам либо аллергии на три (или более) любых лекарственных препарата;
- другие противопоказания к применению палиперидона, которые определены инструкциями или на основании мнения врача.

Пациент исключался из программы в случаях:

- отзыва информированного согласия, отказа от приема назначенных в рамках программы лекарств или отказа от выполнения процедур наблюдательной программы;
- необходимости отмены палиперидона из-за появления побочных эффектов, возникновения риска ухудшения соматического состояния или ухудшения психического состояния;

- возникновения, по мнению врача, необходимости изменения схемы терапии, например смены антипсихотика или назначения второго антипсихотика с выраженным избирательным антипсихотическим действием;
- любых других ситуаций, когда отмена, изменение терапии или решение о прекращении наблюдения принимались лечащим врачом или пациентом в интересах последнего;
- других обстоятельств, мешающих надлежащему лечению и наблюдению за пациентом.

Пациенты, за динамикой психического состояния которых проводилось наблюдение, были рандомизированы на 3 группы в зависимости от получаемого лечения: 1) ПП; 2) ПП1М; 3) ППЗМ. Поскольку наблюдавшиеся больные имели индивидуально выраженную симптоматику, течение и анамнез шизофрении, допускался прием сопутствующей терапии (нормотимиков, антидепрессантов, транквилизаторов и других препаратов с преимущественно седативным действием, корректоров побочных неврологических симптомов), которая назначалась лечащим врачом по показаниям — в связи с имеющимися аффективными расстройствами, нарушениями сна, побочными эффектами психофармакотерапии. Назначение, отмена, выбор и изменение дозы всех лекарственных форм палиперидона и других сопутствующих препаратов определялись показаниями к применению этих препаратов и рекомендованными в инструкциях дозами, клинической необходимостью и интересами пациентов, а не целями исследования.

В наблюдательную программу включено 155 пациентов, которые завершили программу наблюдения или выбыли из наблюдения по разным причинам. Качественное определение психопатологических проявлений и порядковая оценка выраженности симптомов проводились исходно, до начала лечения, в 1-й день (визит 1) и далее: на 90-й (визит 2), 180-й (визит 3), 270-й (визит 4), 360-й (визит 5) дни амбулаторного лечения с допустимым интервалом ± 7 дней. Таким образом, максимальная продолжительность периода наблюдения за каждым пациентом составляла 360 дней (52 недели, или 12 месяцев).

Источники данных

Основным методом сбора данных являлся клинико-описательный, включавший изучение анамнеза,

выяснение жалоб больного на здоровье, наблюдение за его психическим и соматическим состоянием в динамике, выяснение особенностей его социального функционирования. Для проведения исследования была разработана индивидуальная регистрационная карта, включавшая обезличенные данные о возрасте, диагнозе, сопутствующей терапии, наличии или отсутствии НЯ терапии, преобладающей симптоматике и ее выраженности. Регистрировалось время начала и завершения исследования с указанием причин последнего.

Измерения

Для количественной оценки динамики различных клинических проявлений шизофрении и качества социального функционирования на всех визитах применялись следующие порядковые шкалы.

1. «Шкала личностного и социального функционирования» (Personal and Social Performance, PSP), разработанная в результате интеграции «Шкалы оценки социального и профессионального функционирования» (Social and Occupational functioning Assessment Scale, SOFAS) (DSM-IV) и «Шкалы общей оценки функционирования» (Global Assessment Functioning, GAF). PSP представляет собой шкалу с максимальным рейтингом 100 баллов, которые разделены на 10 одинаковых интервалов, имеющих порядковое обозначение [57]. При оценке учитываются 4 категории функционирования: потенциально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание, беспокоящее и агрессивное поведение. Шкала зарекомендовала себя как надежный и быстрый способ измерения личностного и социального функционирования, обладающий рядом преимуществ по сравнению с другими инструментами [57–61].

2. «Шкала клинической оценки тяжести симптомов психоза» (Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity, CRDPSS) (DSM-5) дает врачу-клиницисту возможность произвести размерную оценку основных симптомов психоза, включая галлюцинации, бред, дезорганизованную речь, аномальное психомоторное поведение, негативные симптомы, а также когнитивные нарушения, депрессию и манию, — всего по 8 пунктам. Оценка тяжести симптомов психоза производится по 5-балльной шкале от 0 (симптом отсутствует) до 4 (симптом присутствует

и значительно выражен) на основании мнения клинициста и может быть заполнена во время рутинного клинического обследования. Клиницисту предлагается оценить тяжесть каждого симптома, который пациент испытывал в течение последних 7 дней [62–65]. Несмотря на противоречивые и даже критические оценки согласованности CRDPSS, конвергентной валидности и межэкспертной надежности результатов [66, 67], мы попробовали ее применить, поскольку она остается доступным в общей практике инструментом, основанным на клиническом осмотре, и может быть полезной в квалификации выраженности разных признаков шизофрении и прогнозирования течения психоза [68].

3. «Шкала дифференцированной оценки симптомов» (Symptoms Qualifier Scales, SQS) (МКБ-11) включает иные 6 разделов (доменов) психических нарушений, которые часто наблюдаются у лиц с первичными психотическими расстройствами: позитивные, негативные, депрессивные, маниакальные, психомоторные и когнитивные симптомы. Эти разделы «были выбраны Рабочей группой МКБ-11 по шизофрении и другим первичным психотическим расстройствам путем тщательного анализа литературы и процесса научной проверки. Действительно, эти области хорошо соответствуют общему мнению в области важных областей шизофрении и других психотических расстройств» [65, 69]. Каждый из доменов может быть рейтингован по 4-балльной шкале от 0 (симптом отсутствует) до 3 (симптом есть и значительно выражен).

4. «Шкала общего клинического впечатления — тяжесть состояния» (Clinical Global Impression Scale — Severity, CGI-S) позволяет проводить самую общую оценку выраженности психического расстройства на основе клинического впечатления врача [70–74].

5. «Шкала оценки негативных симптомов» (4-Items Negative Symptoms Assessment, NSA-4) состоит из 4 пунктов, в каждом из которых дается оценка от 0 до 4 баллов. Шкала представляет собой сокращенный и адаптированный для широкого клинического применения вариант шкалы NSA-16 (16-Items Negative Symptoms Assessment), из которой выбраны 4 пункта с дословным сохранением их содержания: ограничение количества речи, снижение эмоций, снижение социального влечения и снижение интересов, а также общий суммарный рейтинг. Каждый из 4 пунктов и общие негативные симптомы оцениваются по шкале от

1 до 6 баллов, где 1 — отсутствие снижения по сравнению с нормальным поведением, а 6 — серьезное снижение или отсутствие поведения с тяжелым ухудшением функциональности [75].

Основным показателем эффективности в наблюдательной программе было принято статистически значимое увеличение среднего заключительного балла по шкале PSP и увеличение ее заключительно-го балла не менее чем на 10,7 (17,1%), что согласуется с вычисленным для нее минимальным обнаруживаемым изменением (minimal detectable change) [60]. Дополнительным показателем эффективности служило уменьшение проявлений шизофрении, в частности статистически значимое снижение показателей отдельных пунктов дименсиональной оценки по шкалам CRDPSS и SQS, среднего балла по шкале CGI-S и среднего суммарного балла по шкале NSA-4. В качестве поискового оцениваемого параметра изучалось время до досрочного завершения исследования в 3 сравниваемых группах.

Статистический анализ

Для общей характеристики популяции использованы методы описательной статистики с представлением непрерывных данных в виде средних и стандартных отклонений (SD) медиан и 1-го и 3-го квартилей (Q1 и Q3). Сравнение интервальных значений производилось методом однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA) с поправкой на множественные сравнения Тьюки. Категориальные данные приведены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение исходных показателей представленности различных клинических вариантов шизофрении и психопатологических синдромов в независимых выборках выполнено с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Первичные и дополнительные оцениваемые параметры изучались в отдельной модели ANOVA для повторных измерений с фиксированным фактором группы с оценкой межгрупповых контрастов по динамике соответствующей шкалы между визитом 1 и визитами 2, 3, 4 и 5.

Анализ различия времени досрочного завершения исследования проводился с помощью анализа кривых выживаемости Каплана–Мейера (Kaplan–Meier) со сравнением различий между группами с помощью Logrank-теста, вычислением средней

продолжительности участия в исследовании для каждой из групп и показателя относительного риска для полного завершения исследования.

Все виды анализа выполнялись с использованием программных продуктов jamovi, v. 2.3 (The jamovi project, 2022) и IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

В исследовании приняли участие 155 пациентов, часть из которых выбыла из наблюдения по разным причинам.

Описательная статистика общей выборки приведена в табл. 1. Общую выборку составили 54 пациента, получавших палиперидон для приема внутрь; 50 пациентов, получавших ПП1М; 51 пациент, получавший ППЗМ. Пациенты, принимающие разные лекарственные формы палиперидона, не имеют значимых различий по полу, возрасту, длительности болезни и числу случаев стационарного лечения.

У всех 155 пациентов была диагностирована параноидная шизофрения. В группе ПП по сравнению с другими группами чаще оказывались пациенты с диагностированным эпизодическим (рекуррентным) типом течения (F20.03) и реже встречались больные с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом (F20.01). В группе ПП1М чаще, чем в других группах, наблюдались пациенты с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом (F20.09). В выборке ППЗМ больше, чем в других группах, было пациентов с непрерывным типом течения (F20.00) и меньше, чем в группе ПП, пациентов с эпизодическим типом течения (F20.03) и коротким, менее года, периодом наблюдения (F20.09). Противоположные соотношения числа пациентов с эпизодическим течением и непрерывным течением шизофрении в группах ПП и ППЗМ, скорее всего, стали предпосылкой того, что на исходном визите значения дименсии «Галлюцинации» оказались выше в группе ПП, а значения дименсии «Негативные симптомы» и суммарный балл по шкале NSA-4, наоборот, выше в выборке ППЗМ. Вместе с тем исходные значения схожих по своему клиническому значению доменов «Позитивные симптомы» и «Негативные симптомы» шкалы SQS (МКБ-11) во всех сравниваемых группах не имели значимых различий (см. табл. S1 в Приложении).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Переменные	ПП (n=54) f (%)	ПП1М (n=50) f (%)	ПП3М (n=51) f (%)	Всего (n=155) f (%)	Статистический анализ
Мужчины Женщины	25 (46,3) 29 (53,7)	24 (48,0) 26 (52,0)	24 (47,1) 27 (52,9)	73 (47,1) 82 (52,9)	$\chi^2=0,030$, $df=2$, $p=0,985$
Диагноз F20.00 F20.01 F20.03 F20.09	11 (20,4%) 20 (37,0%) 12 (22,2%) 11 (20,4%)	8 (16,0%) 33 (66,0%) 2 (4,0%) 7 (14,0%)	16 (31,4%) 31 (60,8%) 3 (5,9%) 1 (2,0%)	35 (22,6%) 84 (54,2%) 17 (11,0%) 19 (12,3%)	$\chi^2=24,536$, $df=6$, $p=0,000319$
					One-Way ANOVA
Возраст (SD)	36,1 (10,2)	38,4 (9,41)	38,6 (9,22)	37,7 (9,64)	ПП vs ПП1М: MD=-2,31, $t=-1,22$, $df=152$, $p=0,443$ ПП vs ПП3М: MD=-2,534, $t=-1,348$, $df=152$, $p=0,371$ ПП1М vs ПП3М: MD=-0,228, $t=-0,119$, $df=152$, $p=0,992$
Длительность заболевания шизофренией (SD)	11,24 (9,05)	13,42 (8,67)	12,52 (8,22)	12,36 (8,7)	ПП vs ПП1М: MD=2,18, $t=1,28$, $df=152$, $p=0,407$ ПП vs ПП3М: MD=-1,289, $t=-1,28$, $df=152$, $p=0,727$ ПП1М vs ПП3М: MD=0,891, $t=0,517$, $df=152$, $p=0,863$
Количество госпитализаций (SD)	3,65 (4,05)	4,50 (4,03)	5,08 (4,75)	4,39 (4,30)	ПП vs ПП1М: MD=-0,852, $t=-1,01$, $df=152$, $p=0,570$ ПП vs ПП3М: MD=-1,430, $t=-1,709$, $df=152$, $p=0,205$ ПП1М vs ПП3М: MD=-0,578, $t=-0,678$, $df=152$, $p=0,777$

Примечание: df — степени свободы; f (%) — количество и доля; MD (mean difference) — среднее различие; n — количество пациентов в выборке; One-Way ANOVA — однофакторный дисперсионный анализ; p — уровень значимости (p-value); SD (standard deviation) — среднее квадратичное отклонение; t — значение t-критерия; χ^2 — значение критерия χ^2 Пирсона; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ПП3М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

Анализ длительности лечения и выбывания пациентов из исследования

В табл. 2 представлены данные о числе пациентов, которые прошли все визиты и которые выбыли из наблюдения, а также причинах преждевременного выбытия пациентов, получавших разные лекарственные формы палиперидона. В группах ПП1М и ПП3М примерно одинаково, около половины, пациентов прошли все визиты и завершили наблюдение, тогда как в группе ПП полностью завершивших исследование оказалось значительно меньше. Выбывание трети пациентов, получавших лечение ПП, и четверти пациентов, получавших ПП1М, объясняется переводом их на более пролонгированные лекарственные формы палиперидона — ПП1М и ПП3М соответственно. Такое решение принималось врачом согласно протоколу данного наблюдательного исследования и с учетом интересов успешного лечения пациента. В группе принимающих ПП3М 2 случая возвращения к лечению ПП1М

было связано с отсутствием в нужный момент препарата в бесплатном доступе. Прекращение наблюдения в связи с обострениями шизофрении или недостаточной эффективностью палиперидона во всех группах отмечалось с одинаковой частотой — примерно в 20% случаев. Несоблюдение назначенной терапии или отказ от продолжения лечения были зарегистрированы только в группе ПП. Также во всех группах в единичных случаях пациенты не приходили на очередной визит, и не удавалось выяснить причины отказа от участия в наблюдении.

Анализ времени до завершения участия в наблюдении (рис. 1) продемонстрировал, что в группах ПП1М и ПП3М больше пациентов полностью завершили программу исследования ($n=24$, 48,0%, и $n=30$, 58,8%, соответственно) по сравнению с группой ПП ($n=11$, 20,4%). Среднее значение времени выживания (mean survival time) в группе ПП составило 154,926 дня (95% ДИ 120,270–189,582), тогда как в группе ПП1М — 250,320 дня (95% ДИ 216,884–283,756),

Таблица 2. Завершение исследования и преждевременное выбывание пациентов

Параметр	ПП (n=54) f (%)	ПП1М (n=50) f (%)	ППЗМ (n=51) f (%)	Всего (n=155) f (%)	Статистический анализ
Результаты исследования					
Завершенные	11 (20,4)	24 (48,0)	30 (58,8)	65 (41,9)	$\chi^2=17,042, df=2, p=0,000179$
Выбывшие	43 (79,6)	26 (52,0)	21 (41,2)	90 (58,1)	
Причины выбытия					
Недостаточная эффективность	10 (18,5)	10 (20,0)	12 (23,5)	32 (20,7)	$\chi^2=19,356, df=8, p=0,010796$
Побочные действия	7 (13,0)	3 (6,0)	4 (7,9)	14 (9,0)	
Несоблюдение требований	6 (11,1)	-	-	6 (3,9)	
Переход на другую лекарственную форму	18 (33,3)	12 (24,0)	2 (3,9)	32 (20,7)	
Неизвестные причины	2 (3,7)	1 (2,0)	3 (5,9)	6 (0,11)	

Примечание: df — степени свободы; f (%) — количество и доля; n — количество пациентов в выборке; p — уровень значимости (p-value); χ^2 — значение критерия χ^2 Пирсона; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ППЗМ — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

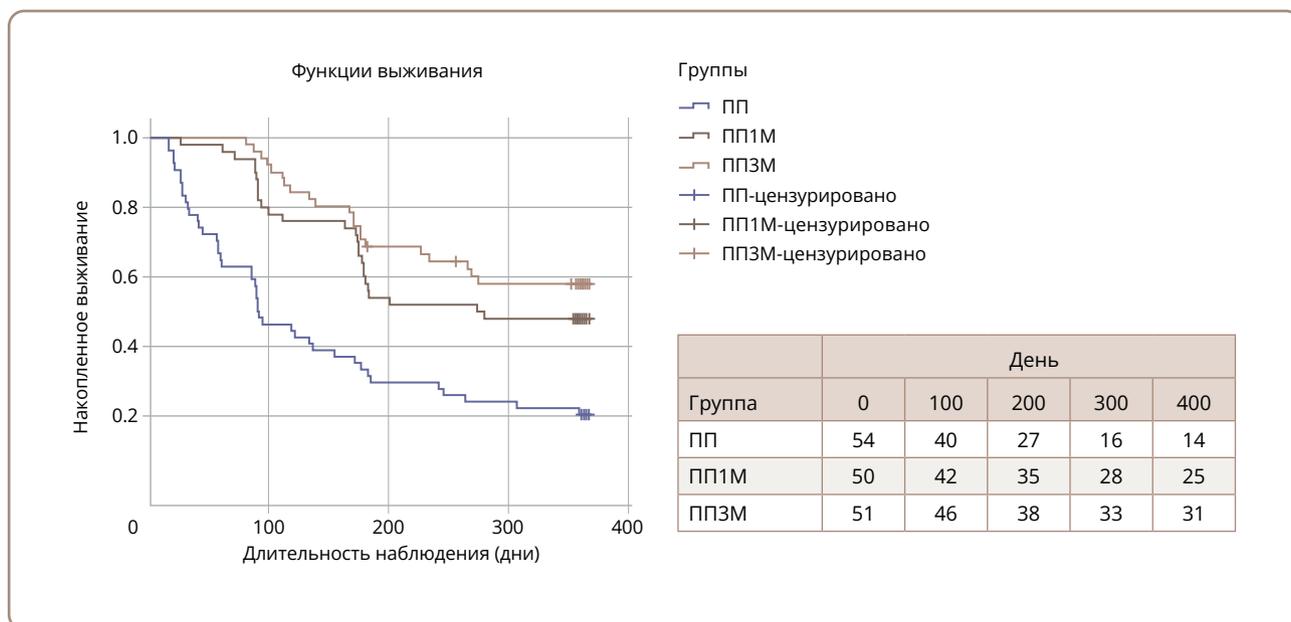


Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера вероятности завершения исследования (выживания) у пациентов, получавших различные лекарственные формы палиперидона.

Примечание: ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ППЗМ — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

Источник: Резник и др., 2024.

в группе ППЗМ — 281,618 дня (95% ДИ 251,848–311,388). Проверка равенства распределений выживания для трех сравниваемых групп показала статистически значимые различия ($\chi^2=28,381, df=2, p=0,0001, \text{Log-Ranktest}$). Преждевременное выбывание из исследования в группе ПП обусловлено было в основном переводом пациентов этой группы на другую форму палиперидона, решение о котором

принималось в первую очередь в интересах пациента: либо по его просьбе, либо в связи с клинической целесообразностью. Несмотря на видимое большее число завершивших полную программу наблюдения и несколько большее среднее значение времени выживания в группе ППЗМ по сравнению с ПП1М, логарифмический ранговый тест (Log-Ranktest) не показал значимых различий ($\chi^2=1,292, df=1, p=0,256$).

Таблица 3. Дисперсионный анализ повторных измерений трех доменов «Шкалы дифференцированной оценки симптомов», показавших значимые различия*

Домены	Источник вариации	Сумма квадратов	df	Средний квадрат	F	p	η^2	η_p^2
Позитивные симптомы	Визит	2,54	4	0,634	5,58	<0,001	0,024	0,083
	Визит × лекарственная форма	1,55	8	0,194	1,71	0,098	0,015	0,052
	Резидуальные симптомы	28,16	248	0,114	-	-	-	-
	Лекарственная форма	5,33	2	2,67	2,43	0,098	0,051	0,073
	Резидуальные симптомы	67,92	62	1,10	-	-	-	-
Негативные симптомы	Визит	3,19	4	0,797	7,33	<0,001	0,039	0,106
	Визит × лекарственная форма	1,65	8	0,206	1,84	0,070	0,020	0,056
	Резидуальные симптомы	27,72	248	0,112	-	-	-	-
	Лекарственная форма	0,512	2	0,256	0,311	0,734	0,006	0,010
	Резидуальные симптомы	51,131	62	0,825	-	-	-	-
Депрессивные симптомы	Визит	7,63	4	1,908	10,933	<0,001	0,071	0,133
	Визит × лекарственная форма	1,26	8	0,157	0,901	0,516	0,012	0,025
	Резидуальные симптомы	49,57	248	0,175	-	-	-	-
	Лекарственная форма	4,87	2	2,437	3,93	0,024	0,045	0,100
	Резидуальные симптомы	44,06	62	0,621	-	-	-	-

Примечание: df — степени свободы; η^2 — показатель размера эффекта; η_p^2 — скорректированный показатель размера эффекта; p — уровень значимости (p-value). *Результаты двустороннего анализа ANOVA для повторных измерений.

Динамика симптомов и показателей социального функционирования

В трех сравниваемых группах на исходном визите отсутствовали значимые отличия в доменах «Позитивные симптомы», «Негативные симптомы» и «Депрессивные симптомы» шкалы SQS, в оценке дименсий «Галлюцинации», «Бред», «Негативные симптомы» и «Депрессивные симптомы» шкалы CRDPSS, а также в средних значениях шкал CGI-S, NSA-4 и PSP (см. табл. S2–S4 в Приложении).

Дисперсионный анализ повторных измерений (Two-way Repeated-measures ANOVA) во всей выборке пациентов, получавших палиперидон, показал неуклонное и статистически значимое снижение выраженности негативных и депрессивных симптомов по шкале SQS (табл. 3, рис. 2), галлюцинаций, бреда, негативной симптоматики, депрессивных симптомов по шкале CRDPSS (табл. 4, рис. 3), негативной симптоматики по шкале NSA-4 (табл. 5, рис. 4) и общей тяжести шизофрении по шкале CGI-S (рис. 5; см. табл. 5).

При более детальном рассмотрении значимое снижение показателя домена позитивных симптомов шкалы SQS по сравнению с исходным уровнем в общей выборке достигнуто к визиту 4 ($t=3,976$, $p < 0,001$,

$p_{\text{tukey}}=0,002$), но в последующем вновь вернулось к исходному уровню. Вместе с тем в отдельных сравниваемых группах значимых различий позитивных симптомов не выявлено ни между собой, ни между визитами. Снижение выраженности негативных симптомов наблюдалось уже к визиту 2 ($t=3,658$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}}=0,005$) и сохранялось на всех последующих визитах, притом что в отдельных сравниваемых группах значимое различие выявлено лишь в группе ПП1М между визитами 1 и 3 ($t=3,942$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}}=0,015$). Между группами статистически значимой разницы не было выявлено ни на одном визите. Депрессивные симптомы, оцененные по шкале SQS, в общей выборке ослабевали уже к визиту 2 ($t=3,278$, $p=0,002$, $p_{\text{tukey}}=0,014$), и значимые различия по отношению к исходному уровню сохранялись на всех последующих визитах. Однако в отдельных сравниваемых когортах ни между собой, ни между визитами значимых различий не было выявлено.

При оценке показателей шкалы CRDPSS у пациентов всей выборки значимое снижение домена «Галлюцинация» в сравнении с исходным уровнем достигалось уже к визиту 2 ($t=4,228$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}} < 0,001$) и сохранялось на всех последующих визитах, а для

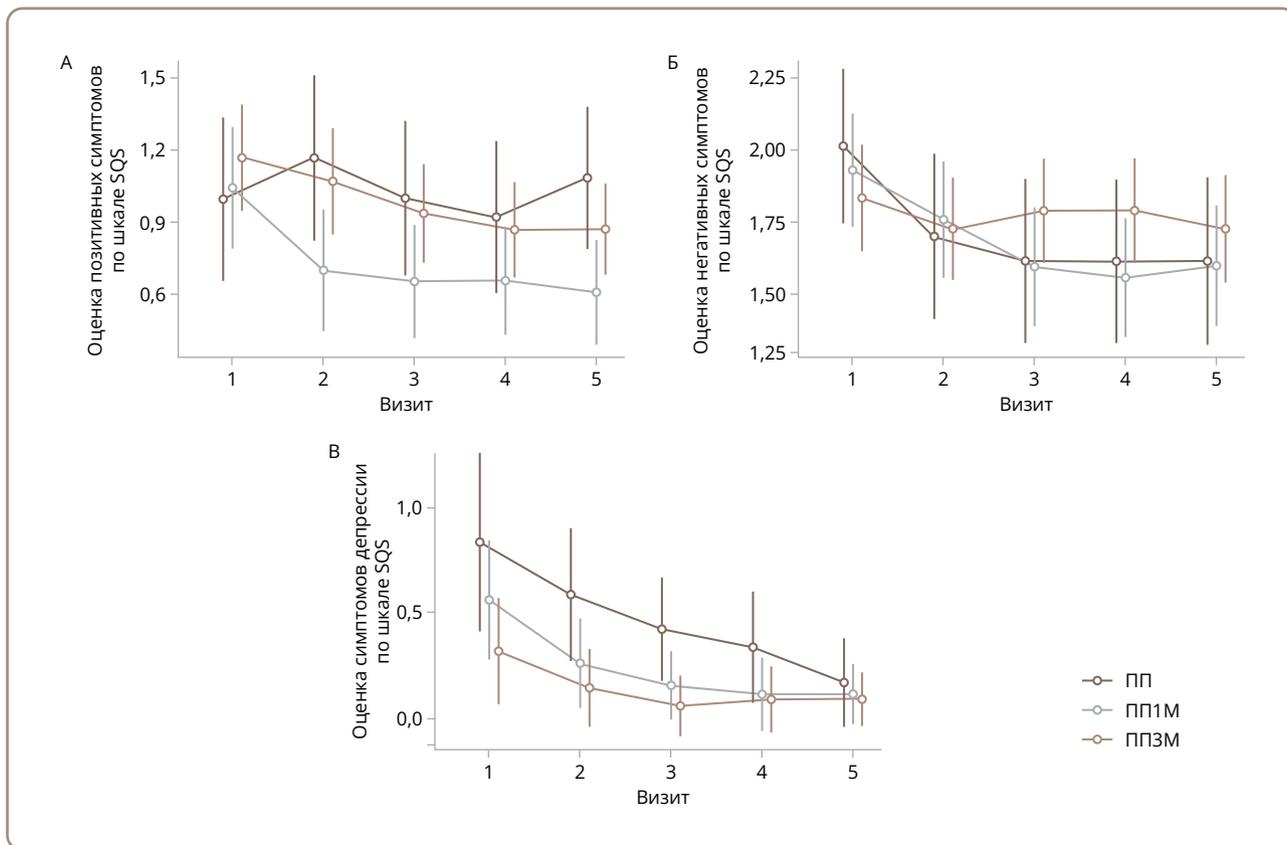


Рисунок 2. Динамика значений симптомов (А — позитивные, Б — негативные, В — депрессивные) по шкале SQS в сравниваемых группах пациентов, получавших различные лекарственные формы палиперидона.

Примечание: SQS (Symptoms Qualifier Scales) — «Шкала дифференцированной оценки симптомов»; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ППЗМ — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

Источник: Резник и др., 2024.

когорты ПП было характерно незначительное усиление галлюцинаций между визитами 4 и 5 (см. рис. 3А). Значимое улучшение домена «Бред» по шкале CRDPSS в сравнении с исходным уровнем также наблюдалось к визиту 2 ($t=4,111$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}} < 0,001$), и эти различия сохранялись на всех визитах. В этом домене отмечалось обратное усиление бредовых идей до исходного уровня в группе ПП на последнем визите (см. рис. 3Б), что отчетливо влияло на общий результат — отсутствие значимых различий между визитами 1 и 5. Более выраженное, поступательное улучшение прослеживалось в домене «Негативные симптомы». В нем статистически значимые различия достигались к визиту 2 ($t=4,018$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}}=0,001$) и значительная положительная динамика отмечалась на всех последующих точках оценки, тогда как в сравниваемых когортах значимые различия были выявлены лишь на визите 3 между группами ПП1М

и ППЗМ ($t=3,739$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}}=0,030$). В домене «Депрессивные симптомы» шкалы CRDPSS у пациентов всей выборки значимые различия начинались на визите 3 ($t=3,459$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}}=0,008$) и сохранялись все исследование, но в отдельно взятых сравниваемых когортах значимых различий после поправки Тьюки между визитами и на разных визитах между группами на определялось.

Апостериорные сравнения динамики баллов по шкалам CGI-S и NSA-4 во всей выборке пациентов, получавших палиперидон, подтверждают статистически значимое уменьшение тяжести болезни на основании общего впечатления врача и снижение выраженности негативных симптомов к визиту 2 ($t=4,639$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}} < 0,001$ и $t=4,68$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}} < 0,001$ соответственно) и сохраняющуюся положительную динамику на протяжении всего периода наблюдения (см. рис. 4, 5). Однако у пациентов, принимающих

Таблица 4. Дисперсионный анализ повторных измерений измерений «Шкалы клинической оценки тяжести симптомов психоза», показавших значимые различия между визитами или группами

	Источник вариации	Сумма квадратов	df	Средний квадрат	F	p	η^2	η_p^2
Галлюцинации	Визит	14,39	4	3,597	14,33	<0,001	0,093	0,188
	Визит × лекарственная форма	4,19	8	0,524	2,09	0,038	0,027	0,063
	Резидуальные симптомы	62,23	248	0,251	–	–	–	–
	Лекарственная форма	0,328	2	0,164	0,138	0,872	0,002	0,002
	Резидуальные симптомы	73,961	62	1,193	–	–	–	–
Бред	Визит	5,54	4	1,386	8,20	<0,001	0,025	0,117
	Визит × лекарственная форма	1,79	8	0,224	1,32	0,232	0,008	0,041
	Резидуальные симптомы	41,92	248	0,169	–	–	–	–
	Лекарственная форма	15,3	2	7,65	3,08	0,053	0,070	0,090
	Резидуальные симптомы	153,9	62	2,48	–	–	–	–
Дезорганизованная речь	Визит	7,76	4	1,941	9,87	<0,001	0,049	0,472
	Визит × лекарственная форма	3,27	8	0,408	2,08	0,039	0,021	0,244
	Резидуальные симптомы	48,75	248	0,197	–	–	–	–
	Лекарственная форма	1,56	2	0,781	0,483	0,619	0,010	0,010
	Резидуальные симптомы	100,33	62	1,618	–	–	–	–
Негативные симптомы	Визит	22,38	4	5,596	26,56	<0,001	0,134	0,300
	Визит × лекарственная форма	1,93	8	0,241	1,14	0,335	0,011	0,036
	Резидуальные симптомы	52,25	248	0,211	–	–	–	–
	Лекарственная форма	13,9	2	6,96	5,59	0,006	0,083	0,153
	Резидуальные симптомы	77,2	62	1,24	–	–	–	–
Когнитивные симптомы	Визит	3,68	4	0,920	5,92	<0,001	0,030	0,028
	Визит × лекарственная форма	2,01	8	0,251	1,61	0,121	0,017	0,015
	Резидуальные симптомы	38,53	248	0,155	–	–	–	–
	Лекарственная форма	7,84	2	3,92	3,07	0,053	0,062	0,060
	Резидуальные симптомы	79,16	62	1,28	–	–	–	–
Психомоторные симптомы	Визит	10,57	4	2,642	12,48	<0,001	0,082	0,079
	Визит × лекарственная форма	4,63	8	0,579	2,74	0,007	0,038	0,035
	Резидуальные симптомы	52,49	248	0,212	–	–	–	–
	Лекарственная форма	0,285	2	0,142	0,133	0,876	0,002	0,002
	Резидуальные симптомы	66,312	62	1,070	–	–	–	–
Депрессивные симптомы	Визит	17,08	4	4,271	10,752	<0,001	0,079	0,148
	Визит × лекарственная форма	2,34	8	0,293	0,737	0,658	0,011	0,023
	Резидуальные симптомы	98,51	248	0,397	10,752	–	–	–
	Лекарственная форма	8,55	2	4,27	2,91	0,062	0,039	0,086
	Резидуальные симптомы	90,94	62	1,47	–	–	–	–
Маниакальные симптомы	Визит	0,298	4	0,0746	2,10	0,082	0,015	0,014
	Визит × лекарственная форма	0,609	8	0,0761	2,14	0,033	0,029	0,029
	Резидуальные симптомы	8,825	248	0,0356	–	–	–	–
	Лекарственная форма	0,340	2	0,170	0,935	0,398	0,017	0,016
	Резидуальные симптомы	11,272	62	0,182	–	–	–	–

Примечание: df — степени свободы; p — уровень значимости (p-value); η^2 — показатель размера эффекта; η_p^2 — скорректированный показатель размера эффекта. *Результаты двустороннего анализа ANOVA для повторных измерений.

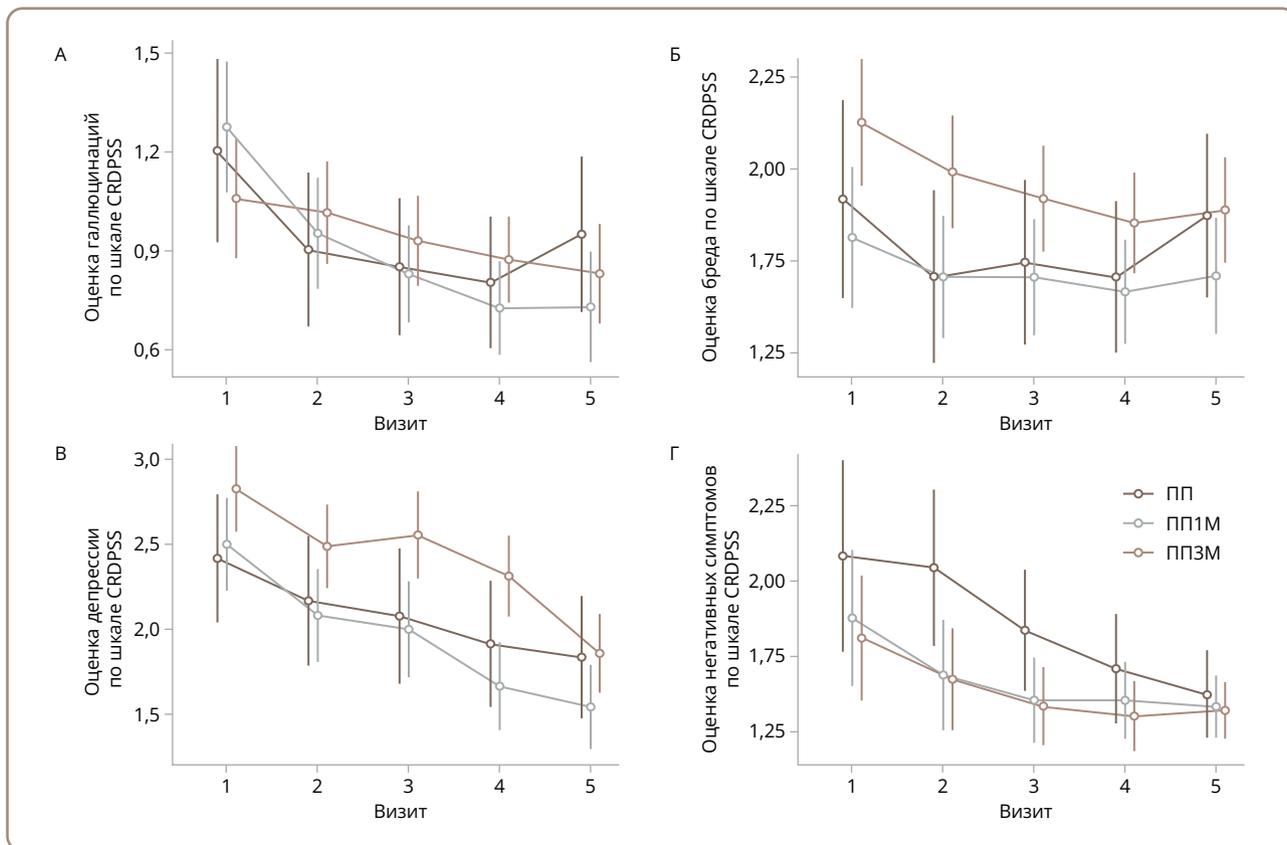


Рисунок 3. Динамика оценки галлюцинаций (А), бредовых идей (Б), депрессивных симптомов (В), негативных симптомов (Г) по шкале CRDPSS в сравниваемых группах пациентов, получавших различные лекарственные формы палиперидона.

Примечание: CRDPSS (Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity) — «Шкала клинической оценки тяжести симптомов психоза»; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ПП3М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

Источник: Резник и др., 2024.

различные лекарственные формы палиперидона, значимые изменения по CGI-S в сравнении с исходным значением в группе ПП получены только на визите 4 ($t=4,523$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}}=0,002$), в группе ПП1М — начиная с визита 3 ($t=4,2147$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}}=0,007$) и до конца наблюдения, а в группе ПП3М значимых изменений не прослеживалось. Межгрупповые различия были выявлены между ПП и ПП3М и только на визите 4 ($t=3,749$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}} < 0,027$). Оценка по CGI-S, которая должна включать общее синтетическое впечатление врача о тяжести болезни, в действительности формируется преимущественно на основе впечатления врача о выраженности симптомов психоза, поэтому в нашем наблюдении имеет в целом пологий характер, схожий с динамикой позитивных симптомов SQS. Динамика негативной симптоматики по шкале NSA-4 оказалась более выраженной во всех трех сравниваемых группах — значимые различия

отмечались на визите 3 (в группе ПП $p_{\text{tukey}}=0,003$, в ПП1М и ПП3М $p_{\text{tukey}} < 0,001$) и сохранялись на всех последующих точках измерения. Обращает внимание, что дисперсия NSA-4 в целом напоминает динамику домена негативных симптомов CRDPSS (см. рис. 3Г, 4).

Изучение социального и личностного функционирования с помощью шкалы PSP в общей выборке на фоне лечения всеми лекарственными формами палиперидона показало его повышение (рис. 6; см. табл. 5), достигающее статистически значимых различий уже на визите 2 ($t=5,24$, $p < 0,001$, $p_{\text{tukey}} < 0,001$) и неуклонно возрастающее на следующих визитах. Выявлено общее значимое межгрупповое различие у пациентов, получавших ПП1М и ПП3М ($t=2,4508$, $p=0,017$, $p_{\text{tukey}}=0,044$), при отсутствии различий на каждом отдельном визите. Причем среднее значение PSP в выборке ПП, по сравнению с исходным визитом (49,2), поднялось более чем на 17,2% уже к визиту 3

Таблица 5. Дисперсионный анализ повторных измерений значений шкал CGI-S, NSA-4 и PSP, показавших значимые различия между визитами или группами

Шкала	Источник вариации	Сумма квадратов	df	Средний квадрат	F	p	η^2	η_p^2
CGI-S	Визит	8,89	4	2,223	16,05	<0,001	0,082	0,206
	Визит × лекарственная форма	1,63	8	0,203	1,47	0,170	0,015	0,045
	Резидуальные симптомы	34,36	248	0,139	-	-	-	-
	Лекарственная форма	7,7	2	3,850	4,31	0,018	0,071	0,122
	Резидуальные симптомы	55,33	62	0,892	-	-	-	-
NSA-4	Визит	1206,3	4	301,57	59,406	<0,001	0,028	0,489
	Визит × лекарственная форма	26,5	8	3,32	0,653	0,732	0,005	0,021
	Резидуальные симптомы	1258,9	248	5,08	-	-	-	-
	Лекарственная форма	480	2	240	5,25	0,008	0,083	0,145
	Резидуальные симптомы	2835	62	45,7	-	-	-	-
PSP	Визит	6903	4	1725,9	52,48	<0,001	0,170	0,458
	Визит × лекарственная форма	706	8	88,3	2,68	0,008	0,017	0,080
	Резидуальные симптомы	8156	248	32,9	-	-	-	-
	Лекарственная форма	2690	2	1345	3,77	0,028	0,066	0,109
	Резидуальные симптомы	22 103	62	357	-	-	-	-

Примечание: CGI-S (Clinical Global Impression Scale — Severity) — «Шкала общего клинического впечатления — тяжесть состояния»; df — степени свободы; η^2 — показатель размера эффекта; η_p^2 — скорректированный показатель размера эффекта; NSA-4 (4-Items Negative Symptoms Assessment scale) — «Шкала оценки негативных симптомов»; p — уровень значимости (p-value); PSP (Personal and Social Performance) — «Шкала личностного и социального функционирования». *Результаты двустороннего анализа ANOVA для повторных измерений.

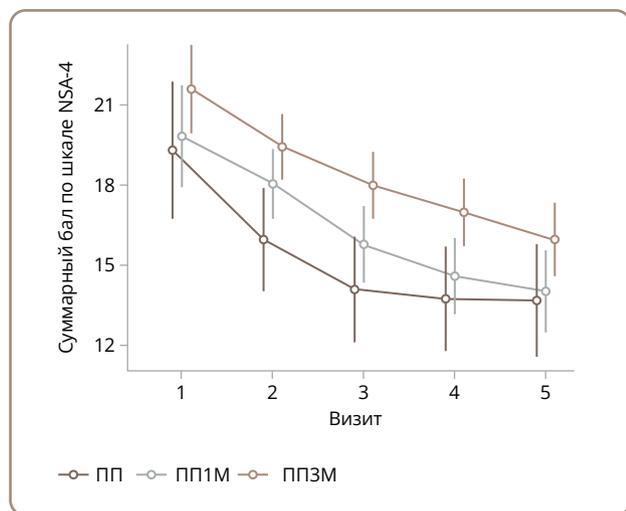


Рисунок 4. Динамика средних значений суммарного балла по шкале NSA-4 в группах пациентов, принимавших различные лекарственные формы палиперидона.

Примечание: CGI-S (Clinical Global Impression Scale — Severity) — «Шкала общего клинического впечатления — тяжесть состояния»; NSA-4 (4-Items Negative Symptoms Assessment scale) — «Шкала оценки негативных симптомов»; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ППЗМ — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

Источник: Резник и др., 2024.

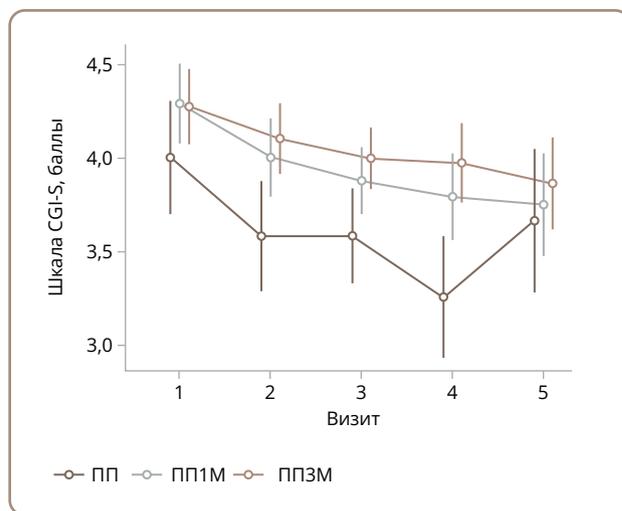


Рисунок 5. Динамика средних значений по шкале CGI-S в группах пациентов, принимавших различные лекарственные формы палиперидона.

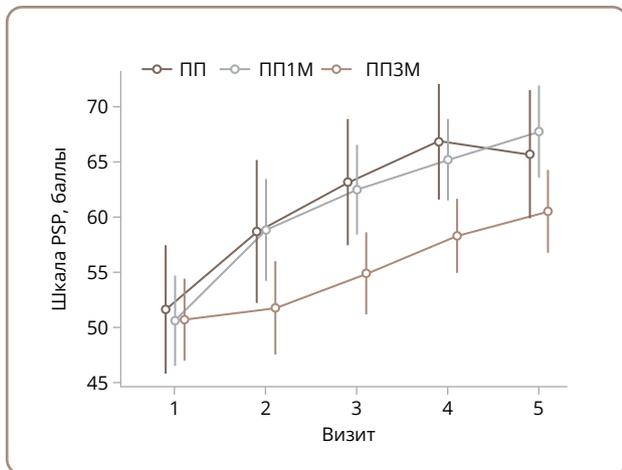


Рисунок 6. Динамика средних значений суммарного балла PSP в группах пациентов, принимавших различные лекарственные формы палиперидона.

Примечание: PSP (Personal and Social Performance) — «Шкала личностного и социального функционирования»; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ППЗМ — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

Источник: Резник и др., 2024.

(62,5) и возросло к концу наблюдения на 34% (65,8). Среднее PSP в выборке ПП1М, по сравнению с исходным визитом (50,8), также выросло примерно на 17,2% к визиту 3 (59,6) и на 34% (65,8) к концу наблюдения. В выборке ППЗМ среднее значение PSP повышалось более чем на 17,2% только к завершающему визиту, достигая 60,5 балла.

Анализ переносимости

НЯ зарегистрированы у 86 (55,5%) обследованных пациентов: в группе ПП — у 35 (64,8%) человек, в группе ПП1М — у 25 (50%), в группе ППЗМ — у 26 (51,0%). Полный перечень НЯ приведен в табл. 6.

Среди НЯ, наблюдавшихся в группе ПП, 8 впервые возникли у >5,5% пациентов: увеличение массы тела — у 6 (11,1%) человек, повышение аппетита — у 5 (9,3%), акатизия — у 5 (9,3%), гиперпролактинемия — у 5 (9,3%), нарушение менструального цикла — у 5 (9,3%), COVID-19 — у 4 (7,4%), снижение внимания — у 4 (7,4%), тревога — у 4 (7,4%). Остальные НЯ отмечались в единичных случаях.

В группе ПП1М 10 НЯ впервые возникли у >5,5% пациентов: COVID-19 — у 5 (10,0%) человек, гиперпролактинемия — у 5 (10,0%), снижение внимания — у 4 (8,0%), акатизия — у 3 (6,0%), нарушение менструального цикла — у 3 (6,0%), увеличение массы тела — у 3 (6,0%), повышение аппетита — у 3 (6,0%),

головная боль — у 3 (6,0%), сонливость — у 3 (6,0%), тревога — у 3 (6,0%).

В группе ППЗМ 11 НЯ впервые возникли у >5,5% пациентов: гиперпролактинемия — у 6 (11,8%), увеличение массы тела — у 5 (9,8%), COVID-19 — у 5 (9,8%), тремор — у 5 (9,8%), акатизия — у 4 (7,8%), нарушение менструального цикла — у 4 (7,8%), повышение аппетита — у 4 (7,8%), головокружение — у 4 (7,8%), бессонница — у 4 (7,8%), тахикардия — у 3 (5,9%), снижение внимания — у 3 (5,9%).

При отсутствии статистически значимых различий (табл. 7), объясняющихся, как мы думаем, величиной выборки, обращает внимание, что в группе ПП несколько чаще отмечались экстрапирамидные симптомы, в том числе впервые выявленные (табл. 8).

В целом состав НЯ оказался схожим и довольно типичным для палиперидона: во всех трех когортах наиболее распространенными оказались легкие экстрапирамидные симптомы (акатизия и тремор), которые мало влияли на общее состояние пациентов, гиперпролактинемия и ее клинические проявления, повышение аппетита и увеличение массы тела, а также ситуационное НЯ — COVID-19, которое протекало чаще всего в легкой форме, не представляло собой серьезного НЯ, лишь в одном случае стало предпосылкой решения врача об отмене терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено наблюдательное исследование клинической динамики и социального функционирования больных шизофренией на фоне терапии тремя лекарственными формами палиперидона: ПП, ПП1М и ППЗМ.

В группе ПП по сравнению с другими группами чаще оказывались пациенты с диагностированным эпизодическим (рекуррентным) типом течения (F20.03) — наиболее благоприятным вариантом течения шизофрении; значимо реже, чем в других группах, встречались больные с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом (F20.01). В группе ПП1М значимо чаще, чем в других группах, наблюдались пациенты с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом (F20.09). В выборке ППЗМ значительно чаще по сравнению с другими группами ($p < 0,05$) отмечались пациенты с непрерывным типом течения шизофрении (F20.00). В этой группе меньше, чем в группе ПП, было пациентов

Таблица 6. Перечень и частота нежелательных явлений, наблюдавшихся в исследовании

Нежелательное явление	Все пациенты (n=155)		ПП (n=54)		ПП1М (n=50)		ПП3М (n=51)	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Любое нежелательное явление	86	55,5	35	64,8	25	50,0	26	51,0
ЭПС зарегистрированный	28	18,1	12	22,2	8	16,0	8	15,7
ЭПС впервые зарегистрированный	16	10,3	7	13,0	4	8,0	4	7,8
Акатизия	23	14,8	9	16,7	6	12,0	8	15,7
Акатизия впервые	12	7,7	5	9,3	3	6,0	4	7,8
Острая дистония	2	1,3	1	1,9	1	2,0	–	–
Гипокинезия	4	2,6	2	3,7	1	2,0	1	2,0
Гипокинезия впервые	2	1,3	1	1,9	–	–	1	2,0
Тремор	16	10,3	7	13,0	4	8,0	5	9,8
Тремор впервые	7	4,5	3	5,6	2	4,0	2	3,9
Гиперсаливация	3	1,9	1	1,9	1	2,0	1	2,0
Гиперсаливация впервые	1	0,7	–	–	–	–	1	2,0
Тардивная дискинезия	1	0,7	–	–	–	–	1	2,0
Тардивная дискинезия впервые	–	–	–	–	–	–	–	–
Гиперпролактинемия	16	10,3	5	9,3	5	10,0	6	11,8
Гинекомастия	6	3,9	2	3,7	2	4,0	2	3,9
Галакторея	5	3,2	2	3,7	1	2,0	2	3,9
Нарушения менструального цикла	12	7,7	5	9,3	3	6,0	4	7,8
Увеличение массы тела	15	9,7	6	11,1	3	6,0	5	9,8
Снижение массы тела	3	1,9	1	1,9	–	–	2	3,9
Диарея	3	1,9	2	3,7	–	–	1	2,0
Тошнота	6	3,9	3	5,6	1	2,0	2	3,9
Повышение аппетита	12	7,7	5	9,3	3	6,0	4	7,8
Снижение аппетита	5	3,2	2	3,7	1	2,0	2	3,9
Гипергликемия	2	1,3	–	–	–	–	2	3,9
Брадикардия	4	2,6	–	–	2	4,0	2	3,9
Повышение АД	2	1,3	1	1,9	–	–	1	2,0
Тахикардия	7	4,5	3	5,6	1	2,0	3	5,9
Кожная сыпь	1	0,7	1	1,9	–	–	–	–
COVID-19	14	9,0	4	7,4	5	10,0	5	9,8
Головокружение	6	3,9	1	1,9	1	2,0	4	7,8
Головная боль	7	4,5	3	5,6	3	6,0	1	2,0
Снижение внимания	11	7,1	4	7,4	4	8,0	3	5,9
Сонливость	7	4,5	3	5,6	3	6,0	1	2,0
Бессонница	9	5,8	3	5,6	2	4,0	4	7,8
Тревога	8	5,2	4	7,4	3	6,0	1	2,0

Примечание: f (%) — количество и доля; АД — артериальное давление; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ПП3М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца; ЭПС — экстрапирамидный симптом.

Таблица 7. Сравнение частоты нежелательных явлений в выборках пациентов, получавших лечение разными лекарственными формами палиперидона

Группа	Нежелательные явления		Статистический анализ
	f	%	
ПП (n=54)	35	64,8	$\chi^2=2,931$, df=2, p=0,249
ПП1М (n=50)	25	50,0	
ПП3М (n=51)	26	51,0	

Примечание: df — степени свободы; f (%) — количество и доля; n — количество пациентов в выборке; p — уровень значимости (p-value); χ^2 — значение критерия χ^2 Пирсона; ПП — пероральная форма палиперидона; ПП1М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в месяц; ПП3М — палиперидона пальмитат для применения 1 раз в 3 месяца.

с эпизодическим типом течения (F20.03) и коротким, менее года, периодом наблюдения (F20.09). Вероятно, по этой причине на исходном визите в группе ПП у больных отмечались более высокие значения дименсии «Галлюцинации» по шкале CRDPSS, а в группе ПП3М — более выраженная негативная симптоматика по шкалам CRDPSS и NSA-4. В целом эти соотношения также отражают тенденцию по-прежнему назначать пролонгированные формы палиперидона пациентам с большой длительностью и непрерывным течением болезни, которые характеризуются, как правило, худшим соблюдением назначенной терапии, нередко слабой социальной поддержкой для обеспечения бесперебойного поддерживающего лечения, но в то же время и меньшей тяжестью обострений.

В этой связи считаем важным отметить, что у пациентов с длительной и непрерывной шизофренией эксацербации протекают не так остро, то есть возбуждение, симптомы мании, негативизм, враждебность и агрессивность оказываются менее выраженными, чем на ранних этапах болезни и в случаях с эпизодическим течением. Нередко такие ухудшения менее острые, чем при периодических формах шизофрении, носят транзиторный характер, и их легче сдерживать с помощью коррекции доз пролонгированных антипсихотиков.

В относительно новых случаях или при ранее установленном рекуррентном течении шизофрении у врача есть надежда на лучшую комплаентность больного, хорошее качество ремиссии, а также имеется риск развития побочных эффектов, с которыми сложнее справиться на фоне действия инъекционных форм пролонгированных антипсихотиков. При периодических формах и на ранних этапах развития болезни врачи обычно сочетают антипсихотики с нормотимиками, вынуждены назначать

Таблица 8. Сравнение частоты экстрапирамидного симптома в выборках пациентов, получавших лечение разными лекарственными формами палиперидона

Группа	Нежелательные явления		Статистический анализ
	f	%	
ПП (n=54)	12	22,2	$\chi^2=2,991$, df=2, p=0,236
ПП1М (n=50)	8	16,0	
ПП3М (n=51)	8	15,7	

дополнительно к инъекционным формам пролонгированных антипсихотиков пероральные антипсихотики, выбирают комбинации антипсихотиков с избирательным и седативным действием или даже коктейли антипсихотиков. Известные особенности течения болезни и характер обострений становились подчас причиной того, что врач считал рискованным включать такого больного в наблюдение или быстро, при первых признаках ухудшения или даже при собственной неудовлетворенности действием инъекционных форм пролонгированных антипсихотиков назначал дополнительную терапию. Иными словами, мы до сих пор сталкиваемся с собственными опасениями и предубеждением в отношении использования пролонгированных антипсихотиков. Это может оказывать влияние на врачебное мнение об эффективности препарата или его лекарственной формы.

Данное исследование показало, что 12-месячный курс лечения разными формами палиперидона, назначаемыми в гибких дозах и согласно клинической необходимости, обеспечивает статистически значимое повышение основного показателя эффективности — итогового балла PSP, а также статистически значимое и клинически существенное улучшение вторичных показателей эффективности — суммарного балла дименсиональных шкал оценки выраженности психопатологических проявлений шизофрении, предложенных в классификациях DSM-5 и МКБ-11, кратких психометрических методик оценки общей тяжести болезни CGI-S и выраженности негативной симптоматики NSA-4. В целом результаты этого исследования подтверждают, что применение любой лекарственной формы палиперидона является примерно в равной мере эффективным в достижении улучшения клинических проявлений шизофрении и социального функционирования больных и хорошо

переносимым вариантом лечения шизофрении в период становления ремиссии.

Наиболее показательным результатом лечения палипериδοном стало повышение уровня социального функционирования. К завершению лечения всеми тремя лекарственными формами палипериδοна удавалось достичь статистически значимого по отношению к исходному уровню увеличения итоговых значений PSP, которые превышали установленное для этой шкалы минимальное обнаруживаемое изменение. Замедленное повышение PSP в группе ППЗМ, отстающее сравнительно от групп ПП и ПП1М, можно объяснить более устойчивым характером негативной симптоматики, которая в значительной степени влияет на социальное функционирование, а также продолжительным приемом палипериδοна до включения в ветвь ППЗМ и поэтому более ранним достижением возможного для этого препарата влияния на социальное функционирование и израсходованием ресурсов восстановления.

Анализ динамики доменов позитивных симптомов SQS и CRDPSS в период стабилизации после приступа шизофрении в условиях лечения тремя разными формами палипериδοна выявил противоречие в данных. Если в общей выборке пациентов, получавших любой палипериδοном, отмечалось уменьшение показателя домена SQS «Позитивные симптомы» к 4-му визиту, то в трех сравниваемых группах наблюдались преимущественно незначительное снижение или колебания в динамике показателей доменов «Позитивные симптомы» и только в группе ПП1М к визиту 4 получено значимое снижение показателя домена «Позитивные симптомы».

В доменах CRDPSS «Галлюцинации» и «Бред» в общей выборке отмечено быстрое и значимое снижение показателей уже к 2-му визиту, однако среди отдельных ветвей наблюдения лишь в группе ПП1М отмечалось статистически значимое уменьшение показателя домена «Галлюцинации» на визитах 2, 3, 4 и 5 по сравнению с исходным, но без значимой разницы между собой, а домен «Бред» ни в одной из ветвей наблюдения не обнаруживал значимых изменений.

В связи с этим следует учитывать, что само понятие «позитивные симптомы» включают кроме галлюцинаций и бреда сопутствующее им возбуждение, двигательные нарушения, дезорганизацию психической деятельности, некоторые аффективные нарушения. Таким образом, отследить изменения такого общего

параметра, как «позитивные симптомы», на этапе стабилизации и становления ремиссии затруднительно, а динамика доменов SQS из МКБ-10 и CRDPSS из DSM-5 не может полностью совпадать.

Замедление, остановка или отсутствие положительной динамики показателей доменов «Галлюцинации» и «Бред» CRDPSS можно объяснить тем, что наблюдательное исследование проводилось у пациентов в амбулаторных условиях, когда у них имело место становление ремиссии того или иного качества с относительно небольшими колебаниями выраженности позитивных симптомов, и существенное их ослабление, как правило, можно было наблюдать лишь первые недели или месяцы, после чего достигался своеобразный предел возможного улучшения. Значимое улучшение показателя домена «Галлюцинации» в выборке ПП1М, как нам представляется, связано с тем, что в этой группе пациентов, во-первых, палипериδοном чаще назначался совсем недавно, и это само по себе давало результат, во-вторых, в отличие от ПП, лекарственное средство за счет бесперебойного приема в полной мере раскрывало свои антипсихотические свойства, тогда как в группу ППЗМ пациенты переводились уже после продолжительного лечения ПП1М, когда свои лучшие антипсихотические свойства палипериδοном уже проявил ранее. Наиболее полными представляются кривые дисперсии «Бреда», что отражает устойчивость к лечению бредовых идей в целом и случаев с резидуальным бредом в частности. Иными словами, в период лечения обострения сначала быстро редуцируется аффективно-бредовая симптоматика и бред в структуре галлюцинаторно-параноидного синдрома. Что касается хронического интерпретативного бреда или остаточных бредовых идей в периоде стабилизации и в ремиссии, они могут сохраняться, несмотря на терапию, многие месяцы и даже годы, что, на наш взгляд, отразилось на результатах данного исследования.

Хорошая динамика дименсиональной оценки негативных симптомов, особенно выраженная в домене «Негативные симптомы» CRDPSS в общей выборке и в отдельности в группе ПП1М, объясняется тем, что надежное предупреждение рецидива обеспечивает постепенное уменьшение негативных симптомов. Выявленные различия между двумя группами, получавшими пролонгированные формы палипериδοна, возможно, связаны с тем, что в группу ППЗМ

включались пациенты в целом с более стойкими психическими расстройствами, свойственными для непрерывных форм шизофрении. Еще более наглядно ослабление негативных симптомов прослеживается с помощью шкалы NSA-4, что подтверждает выраженное антидефицитарное действие палиперидона. То, что в группах, принимавших разные лекарственные формы, достигалось примерно одинаковое уменьшение тяжести негативных симптомов, показывает, что палиперидон не только обладает антидефицитарным действием и минимальным нежелательным влиянием на кортикальный отдел дофаминовой системы, но и, скорее всего за счет своего противорецидивного действия, создает предпосылки и, главное, обеспечивает достаточное время для задействования ресурсов естественного восстановления психической деятельности.

Также продолжительная ремиссия на фоне хорошо контролируемой терапии создает условия для постепенного ослабления депрессии, что особенно заметно в группе ПП, где пациенты впервые получают терапию палиперидоном, часто — после лечения антипсихотиками второго поколения и с исходно более выраженной депрессивной симптоматикой, и переход на палиперидон создает условия для уменьшения постпсихотической депрессии.

Оценка по CGI-S, которая должна включать общее, синтетическое впечатление врача о тяжести болезни, в действительности опирается в основном на оценку выраженности симптомов психоза и поэтому в данном наблюдении имеет в целом пологий характер, схожий с динамикой позитивных симптомов SQS.

Терапия пролонгированными формами палиперидона — ПП1М и ППЗМ — характеризуется высоким, превосходящим в 2,5 раза по сравнению с терапией ПП числом пациентов, завершивших всю программу наблюдения, а также значительной разницей среднего времени лечения препаратом и распределения числа продолжающих прием лекарства (используя статистическую терминологию, «выживаемостью» пациента на фоне терапии) в группах пациентов, которые получали пролонгированные формы палиперидона (ПП1М и ППЗМ). Основной причиной преждевременного выбывания из исследования пациентов группы ПП оказался перевод на пролонгированную форму палиперидона — ПП1М, который основывался на решении лечащего врача

о терапевтической целесообразности или просьбе пациента.

Особо следует отметить, что среди трех ветвей терапии в группе ППЗМ отмечалось наилучшее следование назначенной схеме терапии, самое большое число полностью завершивших исследование, равное с другими группами число случаев обострений или недостаточной эффективности. И все это несмотря на тот факт, что в данной группе оказалось максимальное число случаев непрерывного течения шизофрении и в сумме больше всего пациентов с наиболее устойчивыми к терапии и трудными в плане возможности социального восстановления вариантами динамики — непрерывным течением и приступообразным с нарастающим дефектом (F20.00 + F20.01) — всего 46 пациентов (90,2%).

Применение палиперидона показало не только эффективность, но и безопасность терапии: у пациентов не зарегистрировано серьезных НЯ, а имевшиеся НЯ были легкими или умеренными. В сравниваемых группах не выявлено значимых отличий частоты общего количества НЯ, их частных вариантов, в том числе НЯ, ставших причиной выбывания из исследования. Незначительно чаще отмечаемое проявление НЯ, особенно впервые выявленных, в группе ПП можно объяснить тем, что часть пациентов впервые получали палиперидон, то есть НЯ, характерные для препарата, возникали еще на начальном этапе применения, тогда как в группы ПП1М и ППЗМ были включены пациенты, которые, согласно инструкции, ранее уже принимали палиперидон и показали по меньшей мере удовлетворительную его переносимость. Среди НЯ во всех трех группах чаще всего отмечались легкие экстрапирамидные симптомы, увеличение массы тела, гиперпролактинемия и связанные с ней клинические проявления. Хороший профиль безопасности всех лекарственных форм палиперидона согласуется с данными других исследований.

Ограничения исследования

Проведенное исследование было наблюдательным и максимально приближенным к реальной клинической практике. Оно не было ослеплено, в нем не применялось рандомизации, использовались несложные критерии включения и наиболее простые инструменты оценки выраженности симптомов. Обсервационный дизайн исследования повлек

избирательность включения в разные ветви наблюдения. Так, в группе ПП в половине случаев оказывались пациенты, ранее не получавшие палиперидон; помимо этого, чаще включались случаи с периодическими формами течения шизофрении и непродолжительным периодом наблюдения. В группе ППЗМ, напротив, значительно чаще оказывались пациенты с непрерывным типом течения шизофрении, у которых обычно более выражены и стойкие негативные симптомы, стабильно хуже показатели социального функционирования и, что важно, меньшая чувствительность к любой антипсихотической терапии. Такое предпочтение выбора могло повлиять на отставание динамики многих шкал оценки позитивной, негативной симптоматики, а главное, на показатели социального функционирования, что, скорее всего, определяет замедленную динамику показателей шкал позитивных и негативных симптомов и особенно отставание восстановления уровня социального функционирования.

В дизайне не предполагалась шкальная оценка выбывших из наблюдения, и в процессе анализа не выполнялась импутация пропущенных таким образом данных, поскольку целью исследования было проанализировать особенности лечения в реальной клинической практике у пациентов, которые придерживаются терапии в течение всего периода наблюдения. Вместе с тем отсутствие учета данных выбывших пациентов могло привести к искажению результатов вследствие «ошибки выживших», когда остаются непроанализированными случаи неудачной терапии с преждевременным ее прекращением.

Инициативный характер исследования и проведение его в рамках рутинной врачебной практики предопределили ограниченную мощность выборки в каждой из ветвей терапии. И если суммарное число пациентов, получавших разные формы палиперидона, позволяло выявить общие закономерности динамики, то минимально приемлемая выборка в каждой из сравниваемых групп могла создать условия для ошибки второго рода в межгрупповых сравнениях.

Выбор кратких психометрических шкал, таких как NSA-4, CRDPSS и SQS, также определялся наблюдательным дизайном, в рамках которого применение наиболее надежных и точных, общепринятых в РКИ методик количественной оценки затруднено и выходит

за рамки рутинной практики. Применявшиеся шкалы менее точны, ограничивают возможности статистического анализа. Возможно, поэтому не были установлены статистически значимые различия между выборками пациентов, получавших разные лекарственные формы палиперидона. Однако, наверное, благодаря длительному наблюдению были получены убедительные, статистически значимые различия динамики общего состояния, отдельных психопатологических симптомов и уровня социального функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 12-месячном наблюдательном исследовании динамики психосоциального функционирования и психопатологических симптомов у больных параноидной шизофренией, получавших в условиях реальной клинической практики в период становления ремиссии три различные лекарственные формы палиперидона, установлено статистически значимое и клинически существенное улучшение общего психического состояния и отдельных групп признаков шизофрении — позитивных, негативных, депрессии и особенно уровня социального функционирования. Терапия инъекционными лекарственными формами характеризовалась большей продолжительностью лечения палиперидоном и частотой полного завершения наблюдения. Терапия пероральной и инъекционной лекарственными формами палиперидона одинаково хорошо переносилась, а среди побочных эффектов терапии преобладали экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия и ее клинические проявления, повышение аппетита и умеренное увеличение массы тела, в целом согласующиеся с составом НЯ, описанных в РКИ и указанных в инструкции по применению лекарственного препарата.

История публикации

Рукопись поступила: 26.08.2024

Рукопись принята: 26.11.2024

Опубликована онлайн: 13.12.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в статью.

Финансирование: Данная статья написана при поддержке компании Johnson & Johnson.

Конфликт интересов: Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15567-145421>

Таблица S2: <https://doi.org/10.17816/CP15567-145422>

Таблица S3: <https://doi.org/10.17816/CP15567-145423>

Таблица S4: <https://doi.org/10.17816/CP15567-145424>

Цитировать:

Резник А.М., Карпенко О.А., Шумакова Е.А., Мудрак А.В., Соколов А.В., Назимова С.В., Сайфулина А.М., Елисеенко А.М., Матвиевская Т.К., Ханнанова А.Н., Ревенко В.И., Щербаков Д.В., Мартынюк Ю.Л., Арбузов А.Л., Яценко О.А., Алексеева П.Н., Бердалин А.Б., Бурьгина Л.А. Динамика клинико-психопатологических проявлений и качества социального функционирования пациентов с шизофренией, получающих палиперидона пальмитат в разных лекарственных формах: неинтервенционное наблюдательное исследование // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. CP15567. doi: 10.17816/CP15567

Сведения об авторах

***Александр Михайлович Резник**, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»; врач-психиатр ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5»; e-Library SPIN-код: 4955-8297, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7076-5901> E-mail: a.m.reznik1969@gmail.com

Ольга Анатольевна Карпенко, к.м.н., заведующая отделом внешних научных связей ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 9600-0688, Scopus Author ID: 56654984500, RSCI: 9600-0688, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0958-0596>

Елена Александровна Шумакова, врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 9145-1965, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6871-1293>

Александр Владимирович Мудрак, врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1

им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 2735-6350, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1315-516X>

Андрей Викторович Соколов, врач-психиатр, заведующий дневным стационаром Клиники первого эпизода ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8548-403X>

Светлана Владимировна Назимова, к.м.н., преподаватель кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; заведующая психиатрическим отделением ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-Library SPIN-код: 2791-3270

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

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

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

Ангелина Наилевна Ханнанова, к.м.н., врач-психиатр, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры психиатрии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; e-Library SPIN-код: 7247-6175, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5765-2259>

Владимир Иванович Ревенко, врач-психиатр ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5»

Дмитрий Владимирович Щербаков, к.м.н., врач-психиатр, заведующий Психоневрологическим диспансером № 17 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4182-4079>

Юрий Леонидович Мартынюк, к.м.н., врач-психиатр, заведующий дневным стационаром Психоневрологического диспансера № 17 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

Александр Леонидович Арбузов, к.м.н., доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; доцент, врач-психиатр, заведующий психиатрическим отделением ГБУЗ Московской области «Психиатрическая больница № 5»; e-Library SPIN-код: 7592-3971, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8940-9299>

Олег Анатольевич Яценко, к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; e-Library SPIN-код: 1468-4624, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0583-6966>

Полина Николаевна Алексеева, врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 2410-9292, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4674-2718>

Александр Берикович Бердалин, биостатистик, к.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 3681-6911, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

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

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Kurmyshev MV, Zaytseva MS, Kuzmenko AYU, et al. [The use of long acting antipsychotics in outpatient care]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(62):77–81. Russian. doi: 10.17116/jnevro202012006277
2. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, et al. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(Suppl 3):1–24. doi: 10.4088/JCP.15032su1
3. Fang SC, Liao DL, Huang CY, et al. The effectiveness of long-acting injectable antipsychotics versus oral antipsychotics in the maintenance treatment of outpatients with chronic schizophrenia. *Human Psychopharmacol*. 2020;35(3):e2729. doi: 10.1002/hup.2729
4. Kane JM, Schooler NR, Marcy P, et al. Effect of Long-Acting Injectable Antipsychotics vs Usual Care on Time to First Hospitalization in Early-Phase Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1217–1224. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2076
5. Lin CH, Chen FC, Chan HY, et al. Time to Rehospitalization in Patients With Schizophrenia Receiving Long-Acting Injectable Antipsychotics or Oral Antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(9):541–547. doi: 10.1093/ijnp/pyz035
6. Lin CH, Chen FC, Chan HY, et al. A Comparison of Long-Acting Injectable Antipsychotics with Oral Antipsychotics on Time to Rehospitalization Within 1 Year of Discharge in Elderly Patients with Schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(1):23–30. doi: 10.1016/j.jagp.2019.08.005
7. Magliocco F, de Filippis R, Aloï M, et al. Second-generation long-acting injections anti-psychotics improve executive functions in patients with schizophrenia: a 12-month real-world study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020;24(2):201–207. doi: 10.1080/13651501.2020.1737134
8. Maestri TJ, Mican LM, Rozea H, et al. Do Long-Acting Injectable Antipsychotics Prevent or Delay Hospital Readmission? *Psychopharmacol Bull*. 2018;48(3):8–15.
9. Medrano S, Abdel-Baki A, Stip E, et al. Three-Year Naturalistic Study On Early Use Of Long-Acting Injectable Antipsychotics In First Episode Psychosis. *Psychopharmacol Bull*. 2018;48(4):25–61.
10. Olayinka O, Oyelakin A, Cherukupally K, et al. Use of Long-Acting Injectable Antipsychotic in an Inpatient Unit of a Community Teaching Hospital. *Psychiatry J*. 2019;2019:8629030. doi: 10.1155/2019/8629030
11. Shah A, Xie L, Kariburyo F, et al. Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization and Costs Among Schizophrenia Patients Treated with Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics. *Adv Ther*. 2018;35(11):1994–2014. doi: 10.1007/s12325-018-0786-x
12. Teitelbaum A, Kodesh A. [Long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia]. *Harefuah*. 2019;158(7):453–457. Hebrew.
13. Berezantsev AYU, Burygina LA, Levin ME. [Some current trends in the use of prolonged injectable antipsychotics in the conditions of modernization of the psychiatric service]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(62):61–67. Russian. doi: 10.17116/jnevro202012006261
14. Burygina LA, Grigorieva DD, Golubev SA, et al. [Clinical and social characteristics, quality of life, adherence to therapy in IPA patients with schizophrenia spectrum disorders: a cross-sectional study]. *Psichiatriya*. 2023;21(24):27–41. Russian. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-4-27-41
15. Kostyuk GP, Kurmyshev MV, Zajceva MS, et al. [Long-acting risperidone: analysis of 24 months of therapy in patients with frequent hospitalizations]. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2017;24(4):53–58. Russian.
16. Lyubov EB, Chapurin SA, Churilin YuYu, et al. [Clinical, social and economic effectiveness of paliperidone palmitate in patients with the first episode of schizophrenia]. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2019;29(1):60–72. Russian.
17. Joo SW, Shon SH, Choi G, et al. Continuation of schizophrenia treatment with three long-acting injectable antipsychotics in South Korea: A nationwide population-based study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(9):1051–1060. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.138
18. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, et al. Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(9):754–768. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.9.754
19. Miura G, Misawa F, Kawade Y, et al. Long-Acting Injectables Versus Oral Antipsychotics: A Retrospective Bidirectional Mirror-Image Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(5):441–445. doi: 10.1097/JCP.0000000000001082
20. Olfson M, Marcus SC, Ascher-Svanum H. Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone. *Schizophr Bull*. 2007;33(6):1379–1387. doi: 10.1093/schbul/sbm033
21. Rubio JM, Taipale H, Correll CU, et al. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. *Psychol Med*. 2020;50(8):1356–1367. doi: 10.1017/S0033291719001296
22. Weiser M, Davis JM, Brown CH, et al. Differences in Antipsychotic Treatment Discontinuation Among Veterans with Schizophrenia in the U.S. Department of Veterans Affairs. *Am J Psychiatry*. 2021;178(10):932–940. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20111657
23. Alphas L, Bossie CA, Sliwa JK, et al. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10(1):12. doi: 10.1186/1744-859X-10-12
24. Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, et al. Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting

- paliperidone palmitate: post-hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2011;11:79. doi: 10.1186/1471-244X-11-79
25. Bozzatello P, Bellino S, Mancini I, et al. Effects on Satisfaction and Service Engagement of Paliperidone Palmitate Compared with Oral Paliperidone in Patients with Schizophrenia: An Open Label Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig*. 2019;39(2):169–178. doi: 10.1007/s40261-018-0734-1
 26. Brown B, Turkoz I, Mancevski B, et al. Evaluation of paliperidone palmitate long-acting injectable antipsychotic therapy as an early treatment option in patients with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(4):428–438. doi: 10.1111/eip.12868
 27. Cai Q, Patel C, Kim E, et al. Factors Associated with the Initiation of Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate Versus Aripiprazole Among Medicaid Patients with Schizophrenia: An Observational Study. *Adv Ther*. 2019;36(4):858–869. doi: 10.1007/s12325-019-00913-w
 28. Carpiello B, Pinna F. Critical appraisal of 3-monthly paliperidone depot injections in the treatment of schizophrenia. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1731–1742. doi: 10.2147/DDDT.S86301
 29. Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S, De Berardis D, et al. Paliperidone Palmitate Every Three Months (PP3M) 2-Year Treatment Compliance, Effectiveness and Satisfaction Compared with Paliperidone Palmitate-Monthly (PP1M) in People with Severe Schizophrenia. *J Clin Med*. 2021;10(7):1408. doi: 10.3390/jcm10071408
 30. García-Carmona JA, Simal-Aguado J, Campos-Navarro MP, et al. Evaluation of long-acting injectable antipsychotics with the corresponding oral formulation in a cohort of patients with schizophrenia: a real-world study in Spain. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021;36(1):18–24. doi: 10.1097/YIC.0000000000000339
 31. Gutiérrez-Rojas L, Sánchez-Alonso S, García Dorado M, et al. Impact of 3-Monthly Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate in Schizophrenia: A Retrospective, Real-World Analysis of Population-Based Health Records in Spain. *CNS Drugs*. 2022;36(5):517–527. doi: 10.1007/s40263-022-00917-1
 32. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):387–404. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00039-0
 33. Martínez-Andrés JA, García-Carmona JA. Switching from clozapine to paliperidone palmitate-3-monthly improved obesity, hyperglycemia and dyslipidemia lowering antipsychotic dose equivalents in a treatment-resistant schizophrenia cohort. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(3):163–169. doi: 10.1097/YIC.0000000000000300
 34. Najarian D, Sanga P, Wang S, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Noninferiority Study Comparing Paliperidone Palmitate 6-Month Versus the 3-Month Long-Acting Injectable in Patients With Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(3):238–251. doi: 10.1093/ijnp/pyab071
 35. Petrić D, Rački V, Gačo N, et al. Retrospective Analysis of the Effectiveness and Tolerability of Long-Acting Paliperidone Palmitate Antipsychotic in Adolescent First-Episode Schizophrenia Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(3):197–204. doi: 10.1089/cap.2018.0044
 36. Sağlam Aykut D. Comparison of Paliperidone Palmitate and Second-Generation Oral Antipsychotics in Terms of Medication Adherence, Side Effects, and Quality of Life. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(1):57–62. doi: 10.1097/JCP.0000000000000993
 37. Segarra R, Recio-Barbero M, Sáenz-Herrero M, et al. Oral and Palmitate Paliperidone Long-Acting Injectable Formulations' Use in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Retrospective Cohort Study from the First Episode Psychosis Intervention Program (CRUPEP). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(9):694–702. doi: 10.1093/ijnp/pyab021
 38. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022;399(10327):824–836. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01997-8
 39. Alphas L, Bossie CA, Fu DJ, et al. Onset and persistence of efficacy by symptom domain with long-acting injectable paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(7):1029–1042. doi: 10.1517/14656566.2014.909409
 40. Kim S, Kim S, Koh M, et al. Effects of Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate on Clinical and Functional Outcomes in Patients With Schizophrenia Based on Illness Duration. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(1):20m13446. doi: 10.4088/JCP.20m13446
 41. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, et al. Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(6):329–336. doi: 10.1097/YIC.000000000000190
 42. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(8 Suppl):S37–S41. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.01.012
 43. Basu A, Benson C, Alphas L. Projecting the Potential Effect of Using Paliperidone Palmitate Once-Monthly and Once-Every-3-Months Long-Acting Injections Among Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):759–768. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.8.759
 44. Bell Lynum KS, Turkoz I, Kim E. Paliperidone palmitate once-every-3-months in adults with early illness schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(3):667–672. doi: 10.1111/eip.12685
 45. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):830–839. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0241
 46. Brasso C, Bellino S, Bozzatello P, et al. Role of 3-monthly long-acting injectable paliperidone in the maintenance of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2767–2779. doi: 10.2147/NDT.S150568

47. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939–951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
48. Weiden PJ, Kim E, Bermak J, et al. Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(7):e813–e820. doi: 10.4088/JCP.16m11308
49. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):538–546. doi: 10.4088/jcp.v58n1205
50. Nash AI, Turkoz I, Savitz AJ, et al. Predictors of achieving remission in schizophrenia patients treated with paliperidone palmitate 3-month formulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:731–737. doi: 10.2147/NDT.S194264
51. Mathews M, Nuamah I, Savitz AJ, et al. Time to onset and time to resolution of extrapyramidal symptoms in patients with exacerbated schizophrenia treated with 3-monthly vs once-monthly paliperidone palmitate. *Neuropsychiatr Disease Treat*. 2018;14:2807–2816. doi: 10.2147/NDT.S175364
52. Garcia-Portilla MP, Llorca PM, Maina G, et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320926347. doi: 10.1177/2045125320926347
53. Garcia-Portilla MP, Benito Ruiz A, Gómez Robina F, et al. Impact on functionality of the paliperidone palmitate three-month formulation in patients with a recent diagnosis of schizophrenia: a real-world observational prospective study. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(5):629–638. doi: 10.1080/14656566.2021.2023496
54. Emond B, Joshi K, Houry ACE, et al. Adherence, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia Transitioning from Once-Monthly to Once-Every-3-Months Paliperidone Palmitate. *Pharmacoecon Open*. 2019;3(2):177–188. doi: 10.1007/s41669-018-0089-9
55. Joshi K, Muser E, Xu Y, et al. Adherence and economic impact of paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in a Medicare population. *J Comp Eff Res*. 2018;7(8):723–735. doi: 10.2217/ceer-2018-0003
56. Stahl S. Long-acting injectable antipsychotics: Shall the last be first? *CNS Spectr*. 2014;19(1):3–5. doi: 10.1017/S1092852913001016
57. 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*. 2020;101(4):323–329.
58. Opler M, Fu DJ. Comments on the scoring guideline of the personal and social performance scale (PSP). *Schizophr Res*. 2014;152(1):304. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.039
59. Nafees B, van Hanswijck de Jonge P, Stull D, et al. Reliability and validity of the Personal and Social Performance scale in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;140(1–3):71–76. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.013
60. Lee SC, Tang SF, Lu WS, et al. Minimal detectable change of the Personal and Social Performance scale in individuals with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016;246:725–729. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.058
61. Jelastopulu E, Giourou E, Merekoulias G, et al. Correlation between the Personal and Social Performance scale (PSP) and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in a Greek sample of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014;14:197. doi: 10.1186/1471-244X-14-197
62. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 743–744.
63. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed, text revision. Washington: American Psychiatric Publishing; 2022.
64. First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. *J Nerv Ment Dis*. 2013;201(9):727–729. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182a2168a
65. First MB, Gaebel W, Maj M, et al. An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry*. 2021;20(1):34–51. doi: 10.1002/wps.20825
66. Berendsen S, van der Veen NM, van Tricht MJ, et al. Psychometric properties of the DSM-5 Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity. *Schizophr Res*. 2020;216:416–421. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.059
67. Liemburg E, Nienhuis F, Veling W. M95. DSM-5 Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity: Psychometric Properties. *Schizophr Bull*. 2020;46(Suppl 1):S170–S171. doi: 10.1093/schbul/sbaa030.407
68. Jeong JH, Kim SW, Lee BJ, et al. The factor structure and clinical utility of clinician-rated dimensions of psychosis symptom severity in patients with recent-onset psychosis: Results of a 1-year longitudinal follow-up prospective cohort study. *Psychiatry Res*. 2022;310:114420. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114420
69. Keeley JW, Gaebel W. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(3):219–224. doi: 10.1017/S2045796017000270
70. Guy W. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised, 1976. Rockville: U.S. Department of Health, Education and Welfare, et al.; 1976. p. 217–222.
71. Berk M, Ng F, Dodd S, et al. The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(6):979–983. doi: 10.1111/j.1365-2753.2007.00921.x
72. Dunlop BW, Gray J, Rapaport MH. Transdiagnostic Clinical Global Impression Scoring for Routine Clinical Settings. *Behav Sci (Basel)*. 2017;7(3):40. doi: 10.3390/bs7030040
73. Alphas LD, Summerfelt A, Lann H, et al. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(2):159–163.
74. Axelrod BN, Goldman RS, Alphas LD. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment. *J Psychiatr Res*. 1993;27(3):253–258. doi: 10.1016/0022-3956(93)90036-2
75. Alphas L, Morlock R, Coon C, et al. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument: A Simple Tool for Evaluating Negative Symptoms in Schizophrenia Following Brief Training. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010;7(7):26–32.

Применение мелатонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с алкоголизмом, тревожными расстройствами и нейропсихиатрическими заболеваниями: систематический обзор

The use of melatonergic antidepressants for stabilization of remission in depression comorbid with alcohol abuse, anxiety or neuropsychiatric disorders: a systematic review

doi: 10.17816/CP15560

Обзор

Svetlana Klimanova¹, Dmitriy Radionov¹,
Natalya Shova¹, Julia Kotsyubinskaya¹,
Yuliia Yarygina¹, Anna Berezina¹,
Nataliya Sivakova¹, Diana Starunskaya¹,
Olga Yakunina¹, Aleksandra Andrianova¹,
Denis Zakharov¹, Ksenia Rybakova¹,
Tatiana Karavaeva^{1,2,3,4}, Anna Vasileva^{1,5},
Vladimir Mikhailov^{1,6}, Evgeny Krupitsky^{1,7}

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

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

⁴ N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology,
Saint Petersburg, Russia

⁵ North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁶ Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

⁷ Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg,
Saint Petersburg, Russia

Светлана Климанова¹, Дмитрий Радионов¹,
Наталья Шова¹, Юлия Коцюбинская¹,
Юлия Ярыгина¹, Анна Березина¹,
Наталья Сивакова¹, Диана Старунская¹,
Ольга Якунина¹, Александра Андрианова¹,
Денис Захаров¹, Ксения Рыбакова¹,
Татьяна Каравеева^{1,2,3,4}, Анна Васильева^{1,5},
Владимир Михайлов^{1,6}, Евгений Крупицкий^{1,7}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава
России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Depression is one of the most common mental disorders and is associated with a significant increase in the risk of mental and somatic comorbidities. The chronobiological theory of the pathogenesis of depression explains the relationship between the symptoms of depression and disturbance of circadian rhythm regulation. Disrupted circadian rhythms are also observed in other disorders such as alcohol use disorder, anxiety disorders, epilepsy, and Parkinson's disease. Therefore, there is a growing interest in the use of medications with a melatonergic mechanism of action in the treatment of depression comorbid with the aforementioned disorders.

AIM: This review aims to systematically examine the evidence for the use of melatonergic antidepressants (agomelatine and fluvoxamine) in the treatment of depression comorbid with alcohol abuse, anxiety disorders (including phobic anxiety, panic, and generalized anxiety disorders), or neuropsychiatric disorders (such as epilepsy and Parkinson's disease).

METHODS: This systematic review included experimental studies, systematic reviews, and meta-analyses published in English and Russian, which examined the use of fluvoxamine and agomelatine in adult patients with recurrent depressive disorder (ICD-10) or major depressive disorder (DSM-5) comorbid with alcohol abuse, anxiety or neuropsychiatric disorders. The search was conducted in the PubMed, Cochrane Library and eLIBRARY.RU scientific databases. The quality of the selected studies was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool, which is used to evaluate the risk of systematic errors in clinical studies. The results were presented as a narrative synthesis and grouped by the comorbidities evaluated.

RESULTS: A total of 20 articles were reviewed (with a pooled sample size of $n=1,833$ participants). The results suggest that melatonergic antidepressants might help in reducing depressive and anxiety symptoms, improve sleep, decrease alcohol cravings, and alleviate the severity of motor symptoms in Parkinson's disease. Moreover, the use of pharmacogenetic testing to select the medication and dosage may enhance its therapeutic effectiveness.

CONCLUSION: The review demonstrates a significant lack of clinical data and guidelines on the use of melatonergic medications for the treatment of depression comorbid with other disorders. In this regard, it is currently difficult to draw a definitive conclusion regarding the efficacy and safety of agomelatine and fluvoxamine in the treatment of these comorbidities. Available studies suggest an improvement in the clinical manifestations of the comorbidities. Future research directions might include the development and implementation of double-blind, randomized clinical trials to study the use of melatonergic medications in patients with depression comorbid with other disorders.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Депрессия является одним из самых распространенных психических заболеваний, при котором существенно увеличивается риск развития сопутствующих психиатрических и соматических расстройств. Хронобиологическая теория патогенеза депрессии объясняет взаимосвязь депрессивных симптомов с нарушениями регуляции циркадного ритма. Изменения циркадного ритма также наблюдаются при других заболеваниях: синдроме зависимости от алкоголя, тревожных расстройствах, эпилепсии и болезни Паркинсона. В связи с этим растет интерес к использованию препаратов с мелатонинергическим механизмом действия в терапии депрессии, коморбидной с вышеперечисленными расстройствами.

ЦЕЛЬ: Целью данной работы является систематический обзор исследований, рассматривающих применение мелатонинергических антидепрессантов (агомелатина и флувоксамина) для лечения депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство) или нейропсихиатрическими заболеваниями (эпилепсия, болезнь Паркинсона).

МЕТОДЫ: Для проведения систематического обзора отбирались экспериментальные исследования, систематические обзоры или метаанализы, опубликованные на английском и русском языках и описывающие применение флувоксамина и агомелатина в группах взрослых испытуемых, имеющих коморбидный диагноз рекуррентного депрессивного расстройства (согласно МКБ-10) или большого депрессивного расстройства (согласно DSM-5) с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами или нейропсихиатрическими заболеваниями. Поиск осуществлялся в научных базах PubMed, Cochrane Library и eLIBRARY.RU. Качество отобранных исследований оценивалось с помощью Кокрейновского инструмента по оценке рисков систематических ошибок (Cochrane Risk of Bias tools). Результаты были представлены в виде нарративного синтеза и сгруппированы в соответствии с изучаемыми коморбидными состояниями.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Всего было рассмотрено 20 статей (общая численность участников — 1833 человека). Результаты предполагают, что мелатонинергические антидепрессанты могут способствовать уменьшению депрессивной и тревожной симптоматики, улучшению сна, а также снижению влечения к употреблению алкоголя и выраженности двигательных симптомов болезни Паркинсона. Кроме того, использование фармакогенетического тестирования для выбора препарата и дозировки может повышать его терапевтическую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Результаты обзора выявляют выраженный недостаток клинических данных и руководств по применению препаратов с мелатонинергическим механизмом действия при депрессии, сочетанной с другими состояниями. В связи с этим в настоящее время затруднительно сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности применения агомелатина и флувоксамина при данных коморбидных нозологиях. Существующие исследования свидетельствуют об улучшении проявлений сочетанной симптоматики рассмотренных заболеваний. Дальнейшие направления исследований могут включать разработку и проведение двойных слепых рандомизированных клинических исследований по изучению применения мелатонинергических препаратов при депрессии, коморбидной с другими заболеваниями.

Keywords: *melatoninergetic antidepressants; depression; anxiety disorders; alcohol abuse; epilepsy; Parkinson's disease*

Ключевые слова: *мелатонинергические антидепрессанты; депрессия; тревожные расстройства; алкоголизм; эпилепсия; болезнь Паркинсона*

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия является одним из самых распространенных психических заболеваний. В глобальном опросе Всемирной организации здравоохранения от 13,7 до 22% респондентов в различных странах сообщили о том, что испытывали симптомы депрессии за последние 12 месяцев [1]. При этом уровень заболеваемости депрессией в последние годы неизменно растет, в том числе вследствие пандемии [2]. Наличие депрессивных симптомов существенно увеличивает риск развития других психиатрических и соматических расстройств, включая прежде всего тревогу, зависимость от психоактивных веществ, а также нейродегенеративные и другие неврологические заболевания [3, 4]. По некоторым оценкам, коморбидность депрессии с другими психическими расстройствами составляет от 36,7 до 73,5% [5].

Наличие коморбидного с депрессией заболевания существенно усложняет лечение: повышает обращаемость за помощью, но снижает приверженность лечению, затрудняет подбор медикаментозной терапии и в целом ухудшает прогноз заболевания [6]. В то же время успешное лечение симптомов депрессии ассоциировано с существенным уменьшением клинических симптомов коморбидного заболевания [7]. Также стоит отметить, что подбор фармакологического лечения при коморбидных расстройствах затруднен ввиду того, что в рандомизированных клинических испытаниях при разработке медикаментозных препаратов частым критерием исключения является наличие сопутствующего психического, неврологического или соматического заболевания [8]. В связи с этим изучение и разработка новых подходов к лечению депрессивных расстройств, коморбидных с другими

психическими и соматическими заболеваниями, имеют высокую исследовательскую и практическую значимость.

Патофизиологические механизмы формирования депрессии до конца не ясны. Хронобиологическая теория объясняет взаимосвязь депрессивных симптомов и нарушений сна и циркадного ритма как одного из наиболее часто встречающихся симптомов [9–11]. Причем десинхронизация циркадной организации может включать снижение количества медленных волн сна, уменьшение латентности фазы сна с быстрыми движениями глаз (REM), нарушения во времени циклов REM/non-REM [12], дневную сонливость [13], изменение суточных температурных показателей [14] и варьировать от внутрисуточных до сезонных колебаний [14, 15]. Нарушения сна и циркадного ритма часто возникают при депрессии и, как правило, сохраняются на разных стадиях расстройства (продромальный период, острые эпизоды и периоды ремиссии) [16]. Эти нарушения могут повышать риск формирования депрессии, утяжелять симптоматику уже имеющегося депрессивного расстройства, снижать качество ремиссии, а также усиливать резистентность к лечению [17, 18]. Однако однозначного объяснения связи хронобиологических нарушений и депрессивной симптоматики на данный момент не существует. Одна из теорий называет предпосылкой одновременное проявление нарушений регуляции циркадной системы и серотонинергических функций [19].

Мелатонин, будучи продуктом метаболизма серотонина и основным гормоном эпифиза, участвует в регуляции циркадного ритма [20–22]. Помимо этого, нарушения мелатониновой регуляции также связывают с ухудшением деятельности сердечно-сосудистой и иммунной систем, канцерогенезом, усилением свободно-радикального окисления и рядом других процессов [19]. По причине того что при депрессии наблюдается пониженный уровень концентрации мелатонина, некоторые авторы считают депрессию «синдромом пониженного мелатонина» [19, 20].

Современные методы лечения депрессии руководствуются в основном моноаминными теориями патофизиологии депрессии и включают применение трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые, как известно, увеличивают внеклеточную

концентрацию моноаминовых нейротрансмиттеров [21]. Вместе с тем антидепрессанты данного класса не только не оказывают значимого влияния на нарушения сна, циркадного и/или сезонного ритма, но и, по некоторым данным, могут их усилить [12, 22, 23].

Учитывая существование хронобиологических нарушений при депрессии и данных относительно их лечения с целью снижения симптомов депрессии, все больший интерес вызывает использование препаратов мелатонинергического действия.

Агомелатин является первым зарегистрированным антидепрессантом, действие которого направлено в основном на мелатонинергическую систему. Агомелатин — агонист мелатониновых рецепторов MT1 и MT2 и антагонист серотонинового рецептора 5HT2C. Данные клинических исследований указывают на то, что агомелатин сравним по эффективности с другими антидепрессантами в отношении снижения симптомов депрессии и ангедонии, но превосходит их в улучшении показателей сна, а также за счет минимального количества побочных эффектов [15, 23–26]. Однако есть сообщения, что агомелатин может способствовать ухудшению показателей печени, поэтому токсичность данного препарата при длительном приеме в настоящее время неясна [23, 24].

Флувоксамин относится к антидепрессантам класса СИОЗС. При этом флувоксамин ингибирует катаболизм мелатонина за счет угнетения активности цитохромов CYP1A2 и CYP2C19 — ферментов, участвующих в метаболизме эндогенного мелатонина, в связи с чем прием антидепрессанта способствует увеличению ночной концентрации мелатонина в крови [27, 28]. Несмотря на то что флувоксамин широко применяется для снижения депрессивной симптоматики, исследования, посвященные изучению его действия на циркадные ритмы, немногочисленны и противоречивы. В одном исследовании сообщалось об ухудшении характеристик сна при использовании флувоксамина [29], в то время как в другом отмечалось его значимое влияние на снижение нарушений сна и улучшение показателей полисомнографии [30].

Коморбидность депрессии с синдромом алкогольной зависимости

Распространенность злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости среди пациентов с депрессивными расстройствами значимо превышает

показатели общей популяции, достигая в среднем 21–30% у пациентов с депрессией по сравнению с 16% в общей популяции [31, 32]. Стоит подчеркнуть, что некоторые исследования показывают более высокий уровень встречаемости данных коморбидных состояний (например, в работе Kurhaluk [33] распространенность варьирует от 12 до 79%), что может объясняться неоднородностью включаемых нозологических единиц депрессии и алкогольной зависимости.

Коморбидность депрессии и алкогольной зависимости в 2–3 раза чаще наблюдается у мужчин [31, 34] и ассоциирована с наличием тревожных и личностных расстройств [34]. Высокая встречаемость сочетания данных заболеваний может быть обусловлена как наследственными факторами, так и единими нейробиологическими механизмами, задействованными при обоих расстройствах [31, 35, 36]. Коморбидное состояние депрессии и синдрома алкогольной зависимости связано с большей тяжестью и длительностью обоих заболеваний, значительным количеством госпитализаций, низким качеством жизни пациентов, высоким риском суицида, повышенной резистентностью к лечению и количеством рецидивов, высокой смертностью [32, 34, 35, 37–39]. Наличие симптомов депрессии и алкогольной зависимости также затрудняет диагностику обоих заболеваний [31, 40, 41], в первую очередь оценку того, является ли депрессивное состояние вторичным по отношению к алкогольному злоупотреблению или предваряет его. Кроме того, коморбидность заболеваний усложняет подбор эффективного медикаментозного лечения, которое бы существенно снижало симптомы обоих заболеваний [40, 42, 43].

Одним из подходов к разработке эффективного лечения коморбидных состояний является оценка схожих механизмов, которые лежат в основе обоих заболеваний. Как и в упомянутом ранее хронобиологическом подходе к пониманию патогенеза депрессивных расстройств, при синдроме зависимости от алкоголя также наблюдается десинхронизация циркадных ритмов, которая, по некоторым оценкам, может являться маркером тяжести зависимости [44]. Данные исследований указывают на то, что уже при однократном приеме небольшой дозы алкоголя наблюдаются изменения температуры тела, при высокой дозе — уровня кортизола и мелатонина. Более существенные и продолжительные изменения в выработке мелатонина происходят

при развитии синдрома зависимости от алкоголя [33, 38, 44]. Влечение к употреблению алкоголя как одной из форм мотивации к вознаграждению также может быть связано с циркадными ритмами наряду с другими факторами личности и окружения [45, 46]. Помимо этого, о связи циркадного ритма и алкогольной зависимости свидетельствуют данные о том, что люди, склонные к позднему засыпанию и пробуждению, так называемые совы, более предрасположены к развитию зависимости от психоактивных веществ [33, 44–46].

В связи с этим изучение применения медикаментозных препаратов, влияющих на мелатонинергическую систему (например, агомелатина и флувоксамина), при коморбидных состояниях депрессии и синдрома алкогольной зависимости имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Коморбидность депрессии с тревожными расстройствами

По мнению исследователей, сопутствующие психические расстройства у пациентов с депрессией являются скорее правилом, чем исключением. Широко признано, что депрессия и тревожные расстройства часто возникают одновременно, при этом наличие одного из двух расстройств увеличивает риск последующего развития другой (коморбидной) патологии. По некоторым оценкам, частота встречаемости тревожных расстройств у пациентов с депрессией варьирует от 40 до 60% [47, 48]. Кроме того, коморбидность депрессии и тревожных расстройств связана с большей тяжестью симптомов и повышенным суицидальным риском [49]. Также описывается высокая распространенность случаев злоупотребления алкоголем и другими психоактивными веществами у данной группы пациентов [50–52]. Стоит отметить, что депрессия, сочетанная с тревожными расстройствами, ассоциирована с трудностями социального функционирования и усиливает вклад в бремя болезни и нагрузку на систему здравоохранения. Согласно некоторым данным, у таких пациентов отмечается низкий уровень образования, высокие показатели безработицы и отягощенность психотравматизацией в детском возрасте [50, 53].

Несмотря на многочисленные данные о наличии общих патогенетических механизмов в формировании депрессии и тревожных расстройств, а также эффективности схожей лекарственной терапии

(например, СИОЗС), наблюдается более высокая частота резистентных к лечению случаев среди коморбидных пациентов по сравнению с теми, у кого любое из заболеваний протекало изолированно [54, 55]. Похожие данные отражены в результатах исследования, проведенного van Balkom и соавт. [56], где наличие сопутствующих тревожных расстройств у пациентов с депрессией было ассоциировано с недостаточным ответом на терапию, снижением вероятности положительного прогноза и более низкой частотой ремиссий [56]. Таким образом, совершенствование подходов к терапии данной группы пациентов обладает важным прикладным значением.

В настоящее время продолжается изучение этиопатогенетических механизмов депрессии и тревожных расстройств. В частности, большое внимание уделяется хронобиологической концепции [57–59]. Учитывая нарушение обмена мелатонина, десинхронизацию циркадных ритмов и ассоциированные нарушения сна, характерные для пациентов как с депрессией, так и с тревожными расстройствами, перспективным представляется оценка препаратов, обладающих мелатонинергическим эффектом (агомелатин, флувоксамин) [60–62]. Хотя число исследований об эффективности использования данной группы препаратов при депрессии и тревожных расстройствах растет, по-прежнему отсутствуют какие-либо систематизированные данные об эффективности и безопасности их применения в случаях коморбидности.

Коморбидность депрессии с эпилепсией

Депрессивное расстройство — одно из распространенных проявлений психопатологических нарушений, наблюдаемое при эпилепсии как следствие хронической эпилептизации головного мозга, существенно усложняющее течение основного заболевания. У пациентов с отсутствием контроля над припадками распространенность депрессивного расстройства составляет от 20 до 55% [63].

В крупном исследовании нарушения сна наблюдались в 2 раза чаще у пациентов, страдающих эпилепсией, по сравнению с контрольной группой. Наиболее распространенными нарушениями сна у больных эпилепсией являются чрезмерная дневная сонливость, бессонница и нарушение дыхания во сне [64, 65]. Для поддержания сна особое значение имеет гормон мелатонин, который обладает

нейромодулирующими свойствами, выполняет ингибирующую функцию в центральной нервной системе и регулирует циркадные ритмы. Мелатонин обладает антиоксидантным, нейропротекторным, противосудорожным, а также анксиолитическим действием. На различных экспериментальных моделях было обнаружено, что лечение мелатонином до или после каинат-индуцированного эпилептического статуса оказывает влияние на окислительный стресс и развитие эпилептогенеза. Лечение мелатонином подавляет каинат-индуцированные судорожные состояния [66].

С 1912 г., когда был разработан фенобарбитал, было разработано множество противоэпилептических препаратов, тем не менее проблема контроля над приступами остается актуальной и по сей день. Политерапия часто приводит к ряду нежелательных явлений, включая неврологические нарушения (сонливость, атаксия, головокружение), психиатрические и поведенческие симптомы, а также метаболические изменения [67–69]. Потребность в лучшей переносимости противоэпилептических препаратов для этой группы людей еще более актуальна. Использование препаратов с мелатонинергическим действием может быть перспективным в целях удержания контроля над приступами, оптимизации переносимости противоприступной терапии, стабилизации сопутствующих коморбидных психических расстройств и улучшения качества сна [70, 71].

Коморбидность депрессии с болезнью Паркинсона

Депрессивные расстройства, наблюдаемые при болезни Паркинсона (БП), включают большую депрессию, малую депрессию и дистимию. Пациенты с легкой депрессией могут формально не соответствовать критериям депрессивного расстройства согласно DSM-5, но болезненные проявления значительно усложняют основное заболевание [72, 73]. Большинство случаев аффективных колебаний при БП могут представлять собой эпизоды незначительной или рецидивирующей субсиндромальной депрессии [74, 75]. Отмечено, что профиль депрессивных симптомов не идентичен профилю идиопатической депрессии. У пациентов с БП наблюдаются более высокие показатели тревожности, сохранность кратковременной памяти, низкий уровень суицидальности [76].

Оценка распространенности депрессии при болезни БП осложняется перекрытием соматических симптомов, сосуществующими когнитивными проблемами и побочными эффектами от приема дофаминергических препаратов [77], а также зависит от подхода к оценке депрессии при БП: «инклюзивный» подход, при котором оценивается наличие признака вне зависимости от его происхождения, дает более высокую распространенность, чем «эксклюзивный» диагностически-этиологический подход [78].

По данным различных исследователей, депрессивные симптомы при БП присутствуют у 20–30% пациентов, причем в доступной литературе встречаются цифры в диапазоне от 2,7 до 90,0% [72, 79–83]. От 20 до 25% пациентов, получающих специализированную помощь, принимают антидепрессанты [84–86]. В обзоре Reijnders и соавт. [79] средняя распространенность большого депрессивного расстройства составила 17,0–24,8%, распространенность легких депрессивных симптомов — 22,0–36,6%, а дистимии — 13,0–22,5% [79, 87].

Факторами риска развития депрессии у пациентов с БП являются женский пол, поздние стадии БП, наличие в клинической картине когнитивных нарушений [72, 88].

На данный момент механизм возникновения депрессии до конца не ясен. Это может быть результатом развития эндогенного расстройства, реакцией на инвалидность, неотъемлемой частью БП или комбинацией любых из перечисленных причин [81]. Патогенетически депрессия при БП связана с развитием нейродегенеративного процесса в вентральном полостом теле и мезолимбической дофаминергической денервации [89]. В то же самое время депрессия может быть связана с двигательными колебаниями и дискинезиями, которые чаще встречаются у носителей мутации G2019S [90, 91]. Известно, что депрессия оказывает большое влияние на прогноз основного заболевания: пациенты получают более низкие баллы по шкалам оценки двигательной функции и повседневной деятельности (ADL), отмечают больше когнитивных нарушений и сообщают о более низком качестве жизни [92–94]. Также повышается риск бесконтрольного приема противопаркинсонических препаратов [95] и увеличивается нагрузка на лиц, осуществляющих уход [96].

Нарушения сна регистрируются у 40–90% пациентов с БП [97]. К основным факторам риска инсомнии относят женский пол, длительность основного заболевания, наличие тревожно-депрессивных расстройств, особенности дофаминергической терапии и циркадную дисфункцию [98, 99]. Следует отметить, что накапливается все больше данных о нарушениях циркадных ритмов при БП как о важном факторе высокого уровня инсомнических расстройств, встречающихся при БП [100]. В ряде исследований продемонстрирована связь между изменениями в профилях секреции мелатонина и выраженностью симптомов при БП [101, 102] и нарушениями сна при БП [103], а также снижение амплитуды выделения мелатонина у пациентов с БП по сравнению с возрастной группой контроля [104, 105]. В настоящее время имеется недостаточно данных об эффективности и безопасности любых антидепрессантов при лечении БП, чтобы давать рекомендации по их использованию [81, 106].

Таким образом, целью данной работы является систематический обзор исследований применения антидепрессантов с мелатонинергическим действием (флувоксамин и агомелатин) при депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство) и нейропсихиатрическими заболеваниями (эпилепсия, БП).

МЕТОДЫ

Работа над систематическим обзором проводилась в соответствии с Кокрейновским руководством по систематическим обзорам интервенций [107] в несколько этапов:

1. Разработка протокола исследования, включая основные цели работы, критерии включения и исключения и алгоритм поиска.
2. Пререгистрация обзора в системе PROSPERO (регистрационный номер #CRD42024536658).
3. Поиск и отбор подходящих научных работ.
4. Анализ отобранных работ и оценка качества.
5. Нарративный синтез полученных результатов, включая описание и оценку эффективности рассматриваемой интервенции.

При разработке стратегии поиска материалов для систематического обзора использовалась система PICO [107].

Критерии включения

Критериями включения являлись:

- *выборка* (participants/population): взрослые люди с рекуррентным депрессивным расстройством, коморбидным с тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство), синдромом алкогольной зависимости, эпилепсией, БП;
- *вмешательство* (intervention): использование антидепрессантов с мелатонинергическим действием (флувоксамин или агомелатин);
- *наличие контрольной группы* (comparison): включались исследования с контрольной группой и без контрольной группы;
- *результаты* (outcomes): первичные результаты (primary outcomes) — изменение симптомов депрессии, вторичные результаты (secondary outcomes) — изменение симптомов заболевания, коморбидного с депрессией (синдром алкогольной зависимости, тревожные расстройства, эпилепсия, БП);
- *дизайн исследования* (study design): любой экспериментальный дизайн, систематические обзоры, метаанализы.

Критерии исключения:

- *язык публикации*: статья написана не на русском или английском языке;
- *тип публикации*: в обзор не включались научные работы, которые не прошли формальный процесс рецензирования (например, тезисы конференций).

Источники информации

Поиск научных статей осуществлялся в следующих базах научных работ: PubMed, Cochrane Library и eLIBRARY.RU. Выбор конкретной информационно-поисковой системы, а также их количества был сделан на основе имеющихся рекомендаций [108–110] и их доступности авторам исследования. Далее производился прямой и обратный поиск, то есть поиск в библиографических данных отобранных статей и среди статей, ссылающихся на найденные материалы. Когда это было возможно и необходимо, запрашивались полнотекстовые варианты статей у соответствующих авторов, а также возможные рекомендации других работ, относящихся к данному обзору.

Стратегия поиска

В системах PubMed и Cochrane Library поиск осуществлялся с помощью контролируемых и контекстных ключевых слов с использованием булевых операторов. Поиск выполнялся группой из 6 соавторов независимо друг от друга в соответствии с предопределенным поисковым алгоритмом. Алгоритм поиска для каждой из научных баз представлен в Приложении.

Анализ результатов

Результаты поиска и отбора статей были графически представлены в форме диаграммы в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров (PRISMA-2020) [111, 112] для каждого из коморбидных состояний (см. рис. 1–4). Данные найденных публикаций заносились в электронную таблицу, состоящую из следующих разделов: библиографические данные статьи, дизайн исследования, характеристики участников исследования, сеттинг исследования, характеристики контрольной группы, процедура рекрутмента, диагноз в группе, используемые методы исследования, клинические показатели до интервенции, детали медикаментозного лечения, дополнительные медикаментозные или психосоциальные интервенции, получаемые участниками, цель исследования, длительность исследования, детальное описание первичных результатов, детальное описание вторичных результатов, негативные побочные эффекты приема препарата, другие результаты исследования, оценка качества исследования. Недостающие данные запрашивались у авторов исследований, когда это было необходимо и возможно. Поиск и отбор статей производился неоднократно в период с 21 апреля по 15 июня 2024 г. Разногласия в отношении отобранных статей разрешались путем дискуссии и консультации с другими соавторами. Все участники владели достаточным знанием английского языка для осуществления поиска, отбора и анализа научных материалов.

Качество отобранных исследований проверялось в соответствии с Кокрейновским руководством по систематическим обзорам интервенций [107] с помощью Кокрейновского инструмента по оценке рисков систематических ошибок (Cochrane Risk of Bias tools) [113]. Исследователи независимо друг от друга рассматривали потенциальные источники искажений результатов исследования. Любые разногласия в оценке потенциальных искажений

результатов решались путем обсуждения или консультаций с остальными соавторами.

Результаты научных работ, отобранных согласно критериям включения и доступных в полнотекстовом варианте, были проанализированы и включены в исследование. Синтез полученных результатов производился в нарративном формате и был сгруппирован в соответствии с изучаемыми коморбидными состояниями. Основными показателями, которые были отражены в полученных результатах, являлись влияние применения флувоксамина или агомелатина на симптомы депрессии, симптомы коморбидных состояний (синдром алкогольной зависимости, тревожные расстройства, эпилепсия, БП), а также возможные побочные эффекты приема данных препаратов. Результаты обзора были представлены в форме таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Коморбидность депрессии с синдромом алкогольной зависимости

В соответствии с алгоритмом поиска было найдено 277 публикаций, которые содержали 35 дубликатов. Далее были исключены 228 публикаций из-за несоответствия критериям включения и 3 — из-за недоступности полнотекстовой версии. Таким образом, были отобраны 11 публикаций для более детального рассмотрения. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 1).

При дальнейшей оценке на приемлемость 2 исследования были исключены из-за недостаточности данных для анализа, приведенных в статье; 8 — из-за несоответствия нозологии участников критериям включения; 1 — из-за несоответствия типа исследования (литературный обзор) критериям включения.

В большинстве экспериментальных исследований выборку участников составляли пациенты со смешанной аффективной симптоматикой, коморбидной с алкогольной зависимостью: расстройствами настроения или обсессивно-компульсивным расстройством [114], депрессивным эпизодом (F32) или циклотимией (F34) [115, 116]. В 3 исследованиях были включены пациенты с коморбидным сочетанием алкогольной зависимости и депрессивного эпизода (F32) [117–119]. В 2 исследованиях диагноз участников обозначен не был [120, 121]. Однако ввиду ограниченности данных о применении антидепрессантов

с мелатонинергическим действием при депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, эти работы будут рассмотрены более подробно. Основные характеристики отобранных работ представлены в табл. S1 в Приложении.

Все перечисленные исследования изучали влияние флувоксамина на коморбидные состояния депрессивной симптоматики и алкогольной зависимости. Также стоит отметить, что 7 рассмотренных работ были опубликованы одной группой исследователей по результатам изучения одной выборки участников [115–121]. В целом все исследования имели относительно небольшие выборки, которые варьировали от 45 до 175 человек (общая численность участников — 819 человек), большинство участников были мужского пола.

Для оценки аффективной симптоматики использовались психометрические шкалы, которые включали «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии» (использовалась во всех исследованиях), «Шкалу Гамильтона для оценки депрессии» [115–121], «Шкалу Бека для оценки депрессии» [119, 120], «Шкалу оценки депрессии Монтгомери–Асберг» [114]. Влечение к употреблению алкоголя оценивали с помощью «Визуально-аналоговой шкалы» (применялась во всех исследованиях), «Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю» [115, 116, 118–121], «Шкалы патологической аддикции» [116, 120, 121]. Ни в одном из рассмотренных исследований не проводилась формальная оценка нарушений сна. Для оценки нежелательных явлений применяли алгоритм Наранжо [114] и «Шкалу оценки нежелательных явлений UKU» [115–121].

Оценка показателей проводилась в 1, 7, 14 и 30-й дни приема препарата [114] и 1, 9 и 16-й дни приема препарата [115, 116, 118–121]. Дозировка флувоксамина в исследованиях составляла от 50 до 200 мг в сутки в одном исследовании [114] и 100 [50; 150] (Md [Q1; Q3]) мг в сутки в других работах [115, 116, 119–121]. Ни одно из указанных исследований не представило методологию определения или повышения дозировки препарата. Три исследования включали группы сравнения и процедуру рандомизации. В одном случае показатели участников, получающих флувоксамин, сравнивались с таковыми участников, получающих другие антидепрессанты [114]. В 2 других исследованиях [115, 116] выполнялось сравнение эффективности назначения медикаментозных препаратов

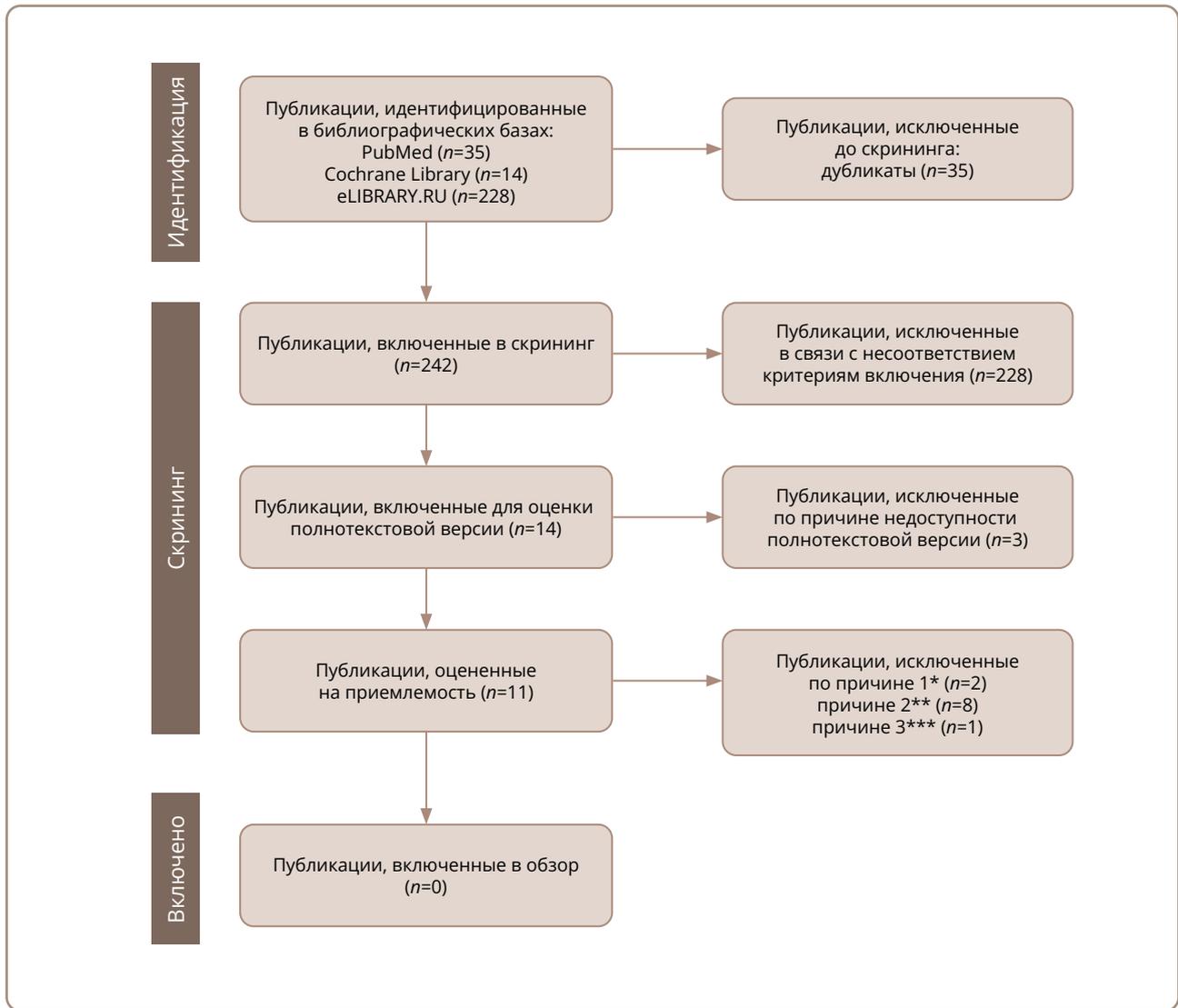


Рисунок 1. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и алкогольной зависимости для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Недостаточность данных, приведенных в статье, для анализа. **Несоответствие нозологии участников исследования критериям включения. ***Несоответствие типа исследования критериям включения.

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

(флувоксамин, миртазапин и карбамазепин), основанное на принципе генерации рекомендаций выбора лекарственного средства и его дозы по результатам фармакогенетического тестирования и без него.

Одно из рассмотренных исследований [114] показало, что прием флувоксамина способствует снижению тревоги, депрессивных симптомов и влечения к употреблению алкоголя, при этом терапевтический эффект достигается на 7-й день, то есть быстрее по сравнению с другими антидепрессантами. Остальные работы также продемонстрировали тенденцию к снижению симптомов тревоги, депрессии и клинических

проявлений синдрома зависимости от алкоголя в результате приема флувоксамина [115, 116, 118–121]. Все исследования подтвердили, что при приеме флувоксамина не наблюдается выраженных негативных или побочных явлений. Также стоит отметить, что некоторые исследования указывали на влияние полиморфизма CYPD6 на эффективность и безопасность приема флувоксамина: у участников с генотипом GA снижение показателей депрессивных симптомов происходило значительно сильнее и нарастание побочных явлений значительно медленнее по сравнению с участниками с генотипом GG [119, 120].

Исследования агомелатина в группе пациентов с коморбидной патологией не были идентифицированы на момент проведения систематического поиска. Однако единичные пилотные исследования диссомнических расстройств при алкогольной зависимости сообщают о том, что агомелатин может способствовать снижению нарушений сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя [122]. В другом обзорном исследовании отмечалось, что прием агомелатина пациентами с большим депрессивным расстройством и синдромом зависимости от алкоголя может способствовать необратимому ухудшению показателей ферментов печени [123].

Таким образом, имеющиеся на данный момент исследования демонстрируют эффективность флувоксамина и агомелатина в снижении депрессивных симптомов, нарушений сна и влечения к употреблению алкоголя. Однако на данный момент ввиду ограниченного количества исследований сделать однозначные выводы об эффективности данных препаратов в снижении симптомов аффективных расстройств, а также улучшении циркадного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью не представляется возможным.

Коморбидность депрессии с тревожными расстройствами

В соответствии с алгоритмом поиска найдено 444 публикации, 288 из которых были исключены, а 156 подробно изучены. В процессе скрининга были дополнительно исключены 77 публикаций по причине недоступности полного текста. Таким образом, для оценки на приемлемость отобрано 79 публикаций. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 2).

Несмотря на высокую частоту встречаемости у лиц с депрессией коморбидных тревожных расстройств, на сегодняшний день исследования антидепрессивной терапии сочетанной патологии крайне ограничены [124]. Вместо этого большинство исследований рассматривают тревожные нарушения именно в рамках симптомов депрессивного расстройства, а также оценивают эффективность терапии исходя из указанной симптоматики. Учитывая отсутствие статей, которые бы полностью отвечали критериям включения в данный систематический обзор, были подробно проанализированы 7 отечественных оригинальных

исследований [125–131], посвященных оценке эффективности вышеназванных антидепрессантов при тревожно-депрессивном расстройстве (F41.2) [125], смешанной тревожно-депрессивной реакции в рамках расстройства адаптации (F43.2) [130], состояниях тревожно-депрессивного спектра, возникших на фоне имеющегося хронического соматического заболевания [127], а также в группе пациентов с различными формами депрессивных расстройств с повышенными показателями тревожности согласно психометрической оценке [126, 128–130]. Основные характеристики этих работ представлены в табл. S2 в Приложении.

Общая численность участников составила 784 человека. Однако стоит отметить, что две работы [128, 130] представляли исследования, выполненные на одной выборке участников. В 6 статьях описывалось применение агомелатина [125–130], в одной — флувоксамина [131]. Во всех исследованиях [125–131] набор пациентов производился на базе отделений стационарного и амбулаторного лечения психиатрических клиник, но процедура набора участников не уточнялась. Также во всех исследованиях [125–131] большинство участников составляли женщины (от 64 до 84%). Для анализа эффективности применения указанных выше препаратов использовались стандартизированные психометрические шкалы для оценки депрессии и тревоги [125–131], ангедонии [127], качества сна [126–129], качества жизни [124], общеклинического впечатления [126, 128–131]. Для мониторинга побочных явлений и оценки переносимости препарата применялись шкалы оценки негативных явлений [126, 128, 130, 131], а также проводилась оценка общесоматического состояния (артериальное давление, частота сердечных сокращений, биохимический анализ крови и др.) [128, 130, 131]. Агомелатин назначался в дозе 25–50 мг один раз на ночь, флувоксамин — от 100 до 300 мг в сутки. В статьях отмечалось, что решение о повышении дозировки препарата принималось наблюдающим врачом в случае, если не достигался терапевтический эффект, но точная методология не описывалась. В 3 исследованиях [128–130] было показано, что вместе с рассматриваемыми антидепрессантами применялись иные психотропные препараты. В других работах не уточнялось, использовались ли дополнительные медикаментозные или

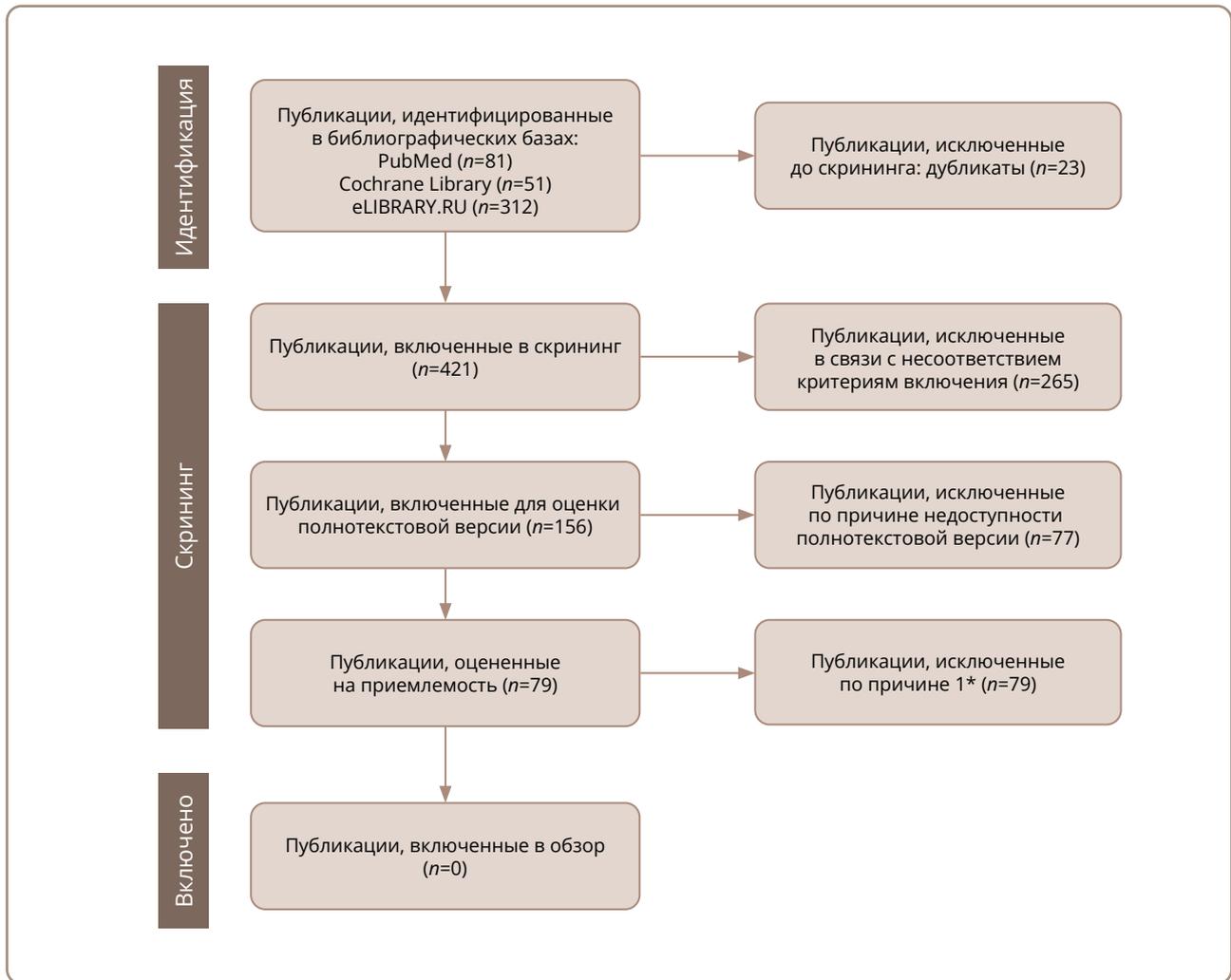


Рисунок 2. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и тревожных расстройств для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Несоответствие критериям включения (нозологрия участников, тип публикации).

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

психотерапевтические интервенции. В исследованиях агомелатина участники наблюдались в течение 6 недель [126], 8 недель [128–131], 3 месяцев [125, 127], в исследовании флувоксамина — 8 недель [131]. Результаты указывают на то, что применение данных антидепрессантов способствовало статистически значимому снижению симптомов депрессии и тревоги [125–131], ангедонии [127], а также нарушений сна [125, 127, 129], улучшению качества жизни [125], уменьшению выраженности психических расстройств [126, 129–131], снижению частоты возникновения суицидальных мыслей [128, 130]. При этом улучшение наблюдалось в течение первых двух недель [125–127, 129, 130]. Ремиссия депрессивного

состояния была достигнута у приблизительно 70% участников [128, 129, 131]. Ни в одном исследовании не были выявлены нежелательные явления, которые бы способствовали выбытию участников.

Однако, несмотря на приемлемый дизайн исследований и данные, подтверждающие эффективность терапии в уменьшении выраженности тревожной симптоматики в рамках депрессии, указанные исследования не могли быть включены в текущий систематический обзор в связи с несоответствием критериям включения. Одно зарубежное исследование [132] было посвящено теоретическому рассмотрению различных вариантов и тактик терапии пациентов с депрессией и коморбидным

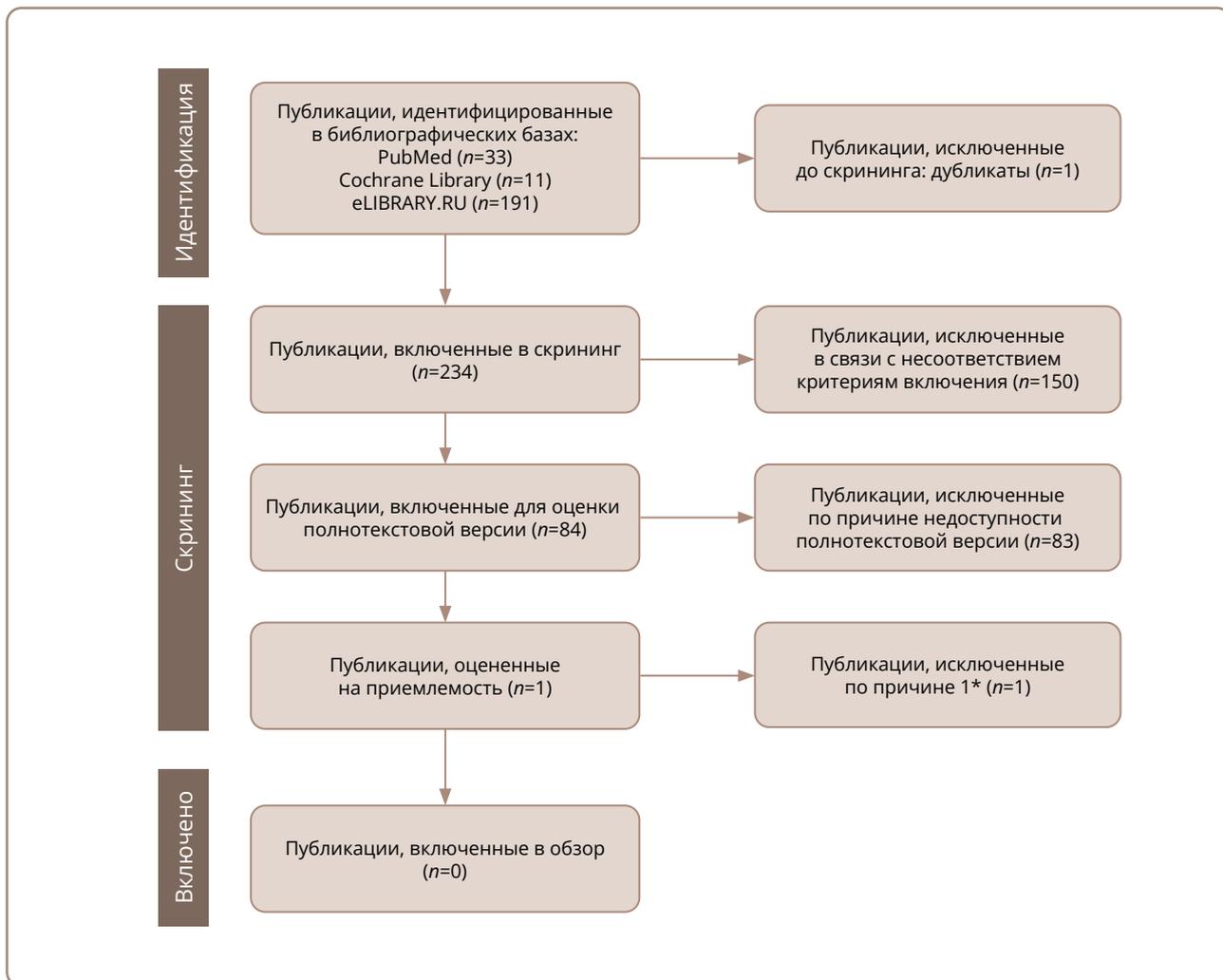


Рисунок 3. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и эпилепсии для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Несоответствие критериям включения (нозологрия участников).

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

генерализованным тревожным расстройством и представляло собой нарративный обзор, что также являлось критерием исключения. Стоит отметить выводы, представленные автором, о недоступности клинических данных и конкретных руководств по лечению людей с депрессией, коморбидной с тревожными расстройствами.

Коморбидность депрессии с эпилепсией

В соответствии с алгоритмом поиска было найдено 235 публикаций, одна из которых была исключена, а 234 подробно изучены. В процессе скрининга было дополнительно исключено 83 публикации по причине недоступности полного текста. Таким образом,

для оценки на приемлемость отобрана 151 публикация. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 3).

Авторами была отобрана одна работа для подробного изучения [133]. Основные характеристики данного исследования представлены в табл. S3 в Приложении.

Однако при более детальном рассмотрении данное исследование, изучавшее действие антидепрессанта с мелатонинергическим действием (агомелатин), не соответствовало критериям включения, поскольку выборку участников составляли пациенты с эпилепсией, коморбидной с тревожной, депрессивной

симптоматикой, а также нарушениями сна. Таким образом, не уточнялось, достигала ли вышеуказанная симптоматика клинически выраженных значений и имели ли какие-либо из этих пациентов диагноз рекуррентного депрессивного расстройства согласно МКБ-10 или большого депрессивного расстройства согласно DSM-5. В связи с ограниченностью имеющихся на данный момент исследований в области применения мелатонинергических антидепрессантов при эпилепсии, коморбидной с депрессией, работа Jiang и соавт. [133] будет рассмотрена более подробно.

Целью данного обсервационного когортного ретроспективного исследования являлось изучение эффективности агомелатина по сравнению с эсциталопрамом. Участники ($n=113$) были рандомизированы в одну из двух групп в зависимости от принимаемого препарата.

Группа 1 (агомелатин): 52 пациента, из них 26 (50%) мужчин; средний возраст пациентов — 31,5 года; средний возраст дебюта эпилепсии — 21,5 года. У 38 (73,08%) пациентов преобладала эпилепсия неизвестной этиологии, 10 (19,23%) пациентов имели фокальные приступы, 42 (80,77%) — билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Пациенты в основном находились на дуотерапии ($n=35$; 67,03%).

Группа 2 (эсциталопрам): 61 пациент, из них 34 (55,74%) мужчины; средний возраст пациентов — 26 лет; средний возраст дебюта эпилепсии — 19 лет. У 41 (67,21%) пациента преобладала эпилепсия неизвестной этиологии, 16 (26,23%) пациентов имели фокальные приступы, 45 (73,77%) — билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Пациенты также в основном находились на дуотерапии ($n=48$; 78,69%).

Группы значительно не отличались друг от друга по демографическим и клиническим показателям. Длительность приема препаратов составляла 8 недель, с оценкой состояния участников до и после курса лекарств. Основными методами оценки состояния являлись «Шкала Гамильтона для оценки депрессии», «Шкала Гамильтона для оценки тревоги», «Питтсбургский индекс качества сна».

Результаты исследования показали, что во время повторной оценки после прохождения медикаментозного курса группа 1 (агомелатин) имела значительно более

низкие показатели тревоги и нарушений сна ($p=0,001$) по сравнению с группой 2 (эсциталопрам), при этом показатели депрессии в группах значимо не отличались ($p=0,712$). Оба антидепрессанта способствовали снижению депрессивной симптоматики в среднем на 77% от начального уровня. Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между количеством принимаемых антиэпилептических препаратов и уровнем депрессии ($p=0,004$; tau Kendall 0,320).

В исследовании были зафиксированы некоторые нежелательные явления (головная боль, тошнота, головокружение) в равной степени в обеих группах. Всем пациентам было проведено лабораторное обследование с целью исключения иных причин симптомов. Но ни один из участников не был исключен.

Таким образом, применение мелатонинергических антидепрессантов, в частности агомелатина, у больных эпилепсией показало клиническую эффективность в снижении выраженности аффективной симптоматики и диссомнических расстройств. Однако агомелатин показал большую эффективность по сравнению с антидепрессантом группы СИОЗС в снижении симптомов тревоги и нарушений сна. Интересным представляется выявленная отрицательная корреляционная связь между количеством принимаемых антиэпилептических препаратов и уровнем депрессии. Возможно, недооценка сопутствующей терапии повлияла на результаты исследования. Основными ограничениями исследования являются отсутствие верификации коморбидного психического расстройства в соответствии с МКБ-10 или DSM-5, оценки тяжести течения эпилепсии и влияния сопутствующей противоэпилептической терапии, недостаток информации о дозировке принимаемых антидепрессантов и противоэпилептических препаратов. В связи с этим систематические ошибки в следующих доменах могли повлиять на оценку результатов исследования: спутывающие факторы, отбор участников в исследование, возможное отклонение от намеченной интервенции, отсутствующие данные и оценка результатов.

Современные исследования в большей степени сосредоточены на определении влияния антидепрессантов на неврологический аспект эпилепсии (частота и тяжесть приступов). Перспективным представляется изучение коморбидных состояний в рамках биопсихосоциальной парадигмы.

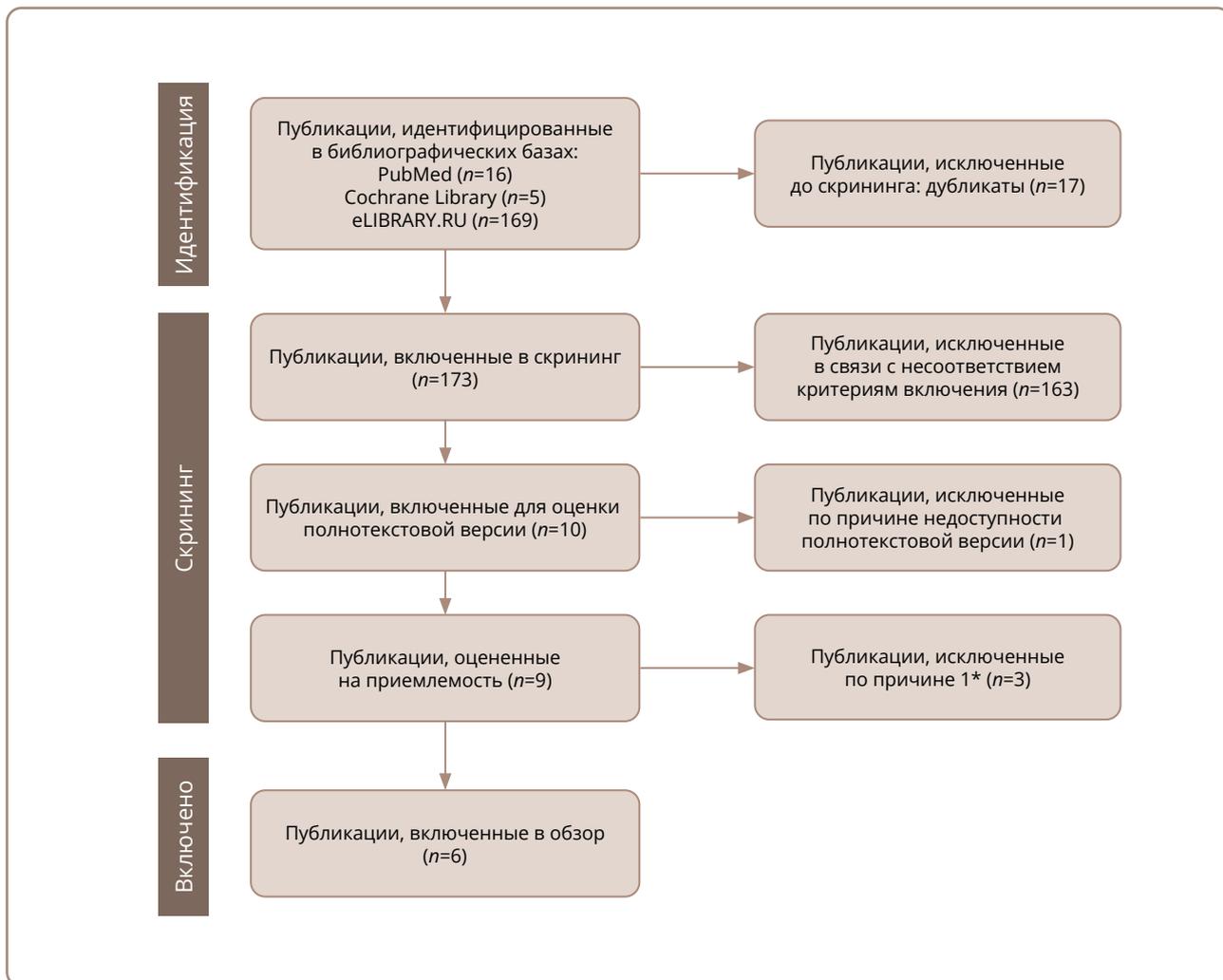


Рисунок 4. Блок-схема результатов отбора исследований коморбидных депрессии и болезни Паркинсона для обзора в соответствии с принципами о предпочтительных отчетных элементах для систематических обзоров.

Примечание: *Несоответствие критериям включения (нозологрия участников, тип публикации).

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

Коморбидность депрессии с болезнью Паркинсона

В соответствии с алгоритмом поиска найдено 190 публикаций, 17 из которых были исключены, а 173 подробно изучены. Алгоритм отбора исследований для проведения систематического обзора показан на блок-схеме (рис. 4).

Согласно используемым в данном обзоре критериям включения, производился поиск статей о рекуррентном депрессивном расстройстве, коморбидном с БП. Однако оригинальные клинические исследования, полностью удовлетворяющие параметрам поиска, обнаружены не были. В ряде работ была проведена оценка эффективности антидепрессантов, влияющих

на мелатонинергическую нейротрансмиссию (агоме-латин и флувоксамин) при депрессивных состояниях у пациентов с БП. В трех случаях был сделан запрос авторам для уточнения методологии исследования. В работе Федоровой и соавт. [134] отмечается, что выборку составили 35 пациентов с БП, имеющих аффективные расстройства и нарушения сна, то есть также не обозначается, какие именно депрессивные расстройства были включены.

Таким образом, для дальнейшего обзора были отобраны 6 статей: 3 клинических исследования без группы сравнения [135–137], 1 исследование с группой сравнения (без лечения) [134] и 2 систематических обзора [81, 107]. Основные характеристики

отобранных экспериментальных статей приведены в табл. S4 в Приложении.

Следует отметить, что во всех 4 отобранных клинических исследованиях в качестве антидепрессанта использовался агомелатин. Все включенные исследования были открытыми проспективными. В единственном исследовании [134], проводившемся в двух группах, была изучена эффективность агомелатина по сравнению с группой пациентов, которые не получали антидепрессант (группы были сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести БП). В одном исследовании за участниками наблюдали в течение 6 месяцев [135], в другом — 2 месяца [137], в остальных — в течение 6 и 4 недель соответственно [134, 136].

Всего в исследованиях приняло участие 117 испытуемых. Среднее число участников в исследованиях составляло 29 человек, с минимальным размером выборки 18 человек [137] и максимальным — 40 человек [136]. Средний возраст участников в одном исследовании составил $75,2 \pm 8,3$ года [134], в трех других был меньше — $65,5 \pm 12,5$ года, $65,0 \pm 6,5$ года и $63,0 \pm 1,9$ года соответственно [134, 136, 137].

Диагноз «депрессия» выставлялся в соответствии с критериями DSM-IV [135, 136]. В работе Федоровой и соавт. [134] использовались рекомендации Национального института неврологических заболеваний и инсульта США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) для постановки диагноза депрессии при БП — наличие в течение не менее 2 недель хотя бы одного из двух следующих симптомов: сниженное настроение и/или утрата интереса к тем или иным жизненным событиям и способности получать от них удовольствие. Кроме того, у пациентов с БП должны были присутствовать еще 4 или 5 дополнительных симптомов (при наличии 2 основных симптомов) из следующих: нарушение сна; заниженная самооценка; идея вины и самоуничтожение; склонность к самобичеванию в отношении прошлых событий; мрачное, пессимистическое видение будущего; повышенная утомляемость; снижение способности к концентрации внимания и принятию решений; выраженное изменение аппетита; психомоторная заторможенность; суицидальные идеи и повторяющиеся мысли о смерти [138]. В одном исследовании [137] критерии постановки диагноза указаны не были, но было отмечено, что включались пациенты с БП с депрессивными расстройствами

средней степени. Критерии постановки диагноза «болезнь Паркинсона» описаны только в одном исследовании [133].

Результаты исследования эффективности антидепрессантов в процессе лечения были предоставлены в виде непрерывных данных, то есть указывался средний балл или среднее изменение по стандартизированным рейтинговым шкалам. Во всех работах сообщались полные данные об общем количестве выбывших, в том числе из-за развившихся побочных эффектов. Однако в одном исследовании не был указан уровень достоверности полученных результатов [136].

В качестве вторичных результатов лечения в большинстве исследований проводилась оценка качества сна с помощью шкал и опросников. При этом лишь в одном исследовании [135] применялся объективный метод оценки сна, в частности видеополисомнография (XLTEK EEG, NatusNeurology). В работе Густова и соавт. [137] не была указана методика, используемая для оценки выраженности нарушений сна.

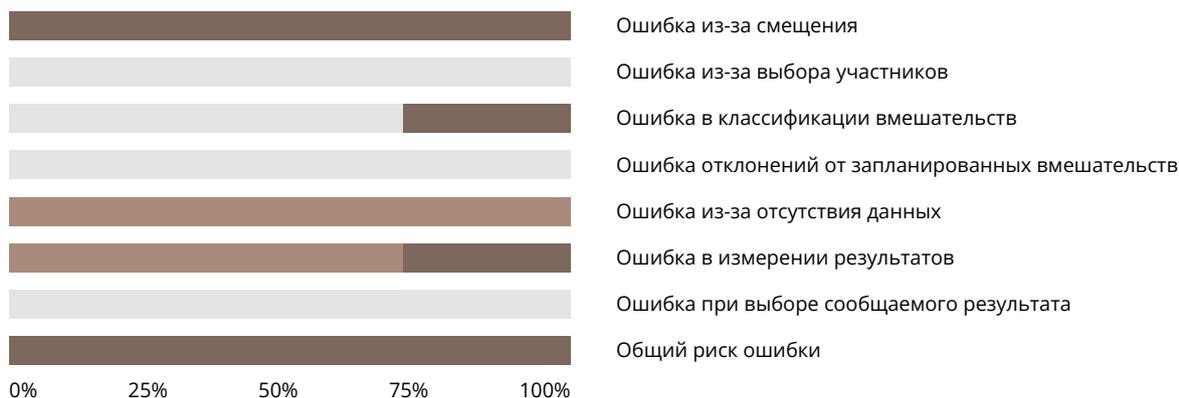
Качество включенных исследований оценивали независимо два автора (Я.Ю.В. и К.Ю.В.) с использованием Кокрейновского инструмента по оценке рисков систематических ошибок для нерандомизированных испытаний [113].

В исследовании с группой сравнения [134] не были описаны процедуры рандомизации и распределения участников, поэтому оценку риска предвзятости мы проводили как для нерандомизированных исследований. Мы обнаружили, что методологическое качество включенных исследований является невысоким (рис. 5).

Таким образом, общий риск систематической ошибки в рассматриваемых исследованиях можно считать высоким. Во всех исследованиях не указаны способы восполнения отсутствующих данных, поэтому риск был оценен как умеренный. Риск ошибки в измерении результатов оценен как умеренный в 3 исследованиях, поскольку может возникнуть предвзятость, когда специалисты по оценке результатов знают о статусе вмешательства. В одном исследовании [137], кроме того, использовалась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS), которая заполняется субъективно пациентом, поэтому риск оценен как высокий.

Достоверное снижение выраженности депрессивной симптоматики наблюдалось на фоне лечения агомелатином во всех исследованиях (см. табл. S1

А. График риска систематической ошибки



Б. Резюме риска систематической ошибки для каждого включенного исследования

Исследования	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Всего
Авила и др., 2015	×	+	+	+	–	–	+	×
Федорова и др., 2015	×	+	+	+	–	–	+	×
Голубев и др., 2014	×	+	+	+	–	–	+	×
Густов и др., 2015	×	+	×	+	–	×	+	×

■ высокий ■ умеренный ■ низкий

Рисунок 5. Оценка риска систематической ошибки нерандомизированных исследований в соответствии с Кокрейновским инструментом по оценке рисков систематических ошибок.

Примечание: D1 — ошибка из-за смещения; D2 — ошибка из-за выбора участников; D3 — ошибка в классификации вмешательств; D4 — ошибка отклонений от запланированных вмешательств; D5 — ошибка из-за отсутствия данных; D6 — ошибка в измерении результатов; D7 — ошибка при выборе сообщаемого результата; OVERALL — общий риск ошибки.

Источник: Климанова С.Г. и др., 2024.

в Приложении). Также было отмечено улучшение показателей сна в 3 исследованиях [134, 135, 137] по оценке различных шкал и опросников. В одном исследовании [135] по данным видеополисомнографии были зарегистрированы улучшение индексов периодических движения конечностей и снижение числа пробуждения ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). Улучшение повседневной активности и показателей качества жизни продемонстрировано в исследованиях Avila и соавт. [135] и Федоровой и соавт. [134] соответственно. Достоверное снижение выраженности тревожной симптоматики показано в 2 исследованиях [134, 137], апатии — в одном [134]. Учитывая, что достоверное изменение двигательных симптомов БП (по UPDRS, часть III) в процессе лечения

агомелатином было показано только в одном исследовании [28], делать выводы об эффективности лечения преждевременно.

Из описанных побочных эффектов применения агомелатина чаще всего отмечались запоры, тошнота, головокружение, сыпь и головная боль [135]. Следует подчеркнуть, что только в одном исследовании [135] 3 пациента выбыли из лечебной программы, прекратив прием препарата через 12 недель (2 пациента из-за побочных эффектов, таких как сыпь, тошнота, головная боль и головокружение; 1 пациент — из-за развития делирия). При этом данное исследование отличается самым длинным периодом наблюдения (6 месяцев) и большим диапазоном дозировки (25–50 мг). В другой работе [134] лишь у 2 пациентов в начале приема

препарата отмечалась легкая преходящая головная боль, которая не ограничила дальнейшего приема препарата. В исследованиях Голубева и соавт. [136] и Густова и соавт. [137] не сообщалось о каких-либо выраженных побочных явлениях при применении агомелатина при суточной дозировке 25 мг. Кроме того, в работе Голубева и соавт. [136] также подчеркивается, что у пациентов не наблюдалось тошноты, рвоты, учащения запоров, расстройств мочеиспускания, потери массы тела, ухудшения сексуального функционирования, головокружений, что важно для данной нозологической группы.

В 2003 г. были опубликованы два систематических обзора, изучающих эффективность и безопасность терапии антидепрессантами при идиопатической БП [81, 106]. Результаты данных обзоров схожи, однако из трех вошедших в обзоры статей только одна была посвящена исследованию эффективности флувоксамина в сравнении с amitриптилином [139]. К сожалению, описание результатов было доступно только в аннотации; в настоящее время не было возможности получения полнотекстовой версии статьи.

Ограничения вышеуказанных исследований связаны с небольшим количеством опубликованных работ, соответствующих критериям качества, неоднородностью и во многих случаях небольшими размерами анализируемых выборок. Эта неоднородность обусловлена различной степенью выраженности и тяжести коморбидной депрессивной симптоматики, а также количеством и продолжительностью получаемого медикаментозного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования являлся систематический обзор исследований применения мелатонинергических препаратов (флувоксамина и агомелатина) при депрессии, коморбидной с алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами (тревожно-фобическое, паническое, генерализованное тревожное расстройство) и нейропсихиатрическими заболеваниями (эпилепсия, БП). Работа проводилась в соответствии с рекомендациями Кокрейновского руководства по систематическим обзорам интервенций [107]. Поиск осуществлялся в научных базах PubMed, Cochrane Library и eLIBRARY.RU; алгоритм поиска был пререгистрирован в системе PROSPERO (регистрационный номер #CRD42024536658).

Результаты данного систематического обзора подтверждают, что, несмотря на высокий уровень коморбидности депрессии с другими психиатрическими и неврологическими расстройствами (от 36,7 до 73,5%), количество исследований на тему применения антидепрессантов с мелатонинергическим действием крайне ограничено. Для трех из четырех изучаемых коморбидных состояний систематический поиск литературы привел к нулевому результату, так называемому пустому обзору (empty review) согласно терминологии группы Кокрейн [140]. Поскольку целью данной работы являлся обзор имеющихся данных, на основании которых можно было бы создать клинические рекомендации по применению антидепрессантов мелатонинергического действия при коморбидных с рекуррентной депрессией состояниях, обозначить пробелы в исследованиях и дальнейшие направления теоретических разработок, другие виды систематических обзоров (например, обзор предметного поля (scoping review)) представлялись менее подходящими [141, 142]. При этом расширение критериев поиска, что позволило бы включить большее количество статей, могло значимо изменить фокус работы. Например, если допустить дополнительное к рекуррентному депрессивному расстройству включение в параметры поиска депрессивного эпизода в сочетании с синдромом алкогольной зависимости, то в финальный список работ войдут исследования с выборками пациентов с коморбидными расстройствами и пациентов, у которых депрессивные состояния наблюдаются в рамках синдрома отмены психоактивного вещества, то есть без истинных коморбидных нарушений. Таким образом, представленные ниже предварительные выводы об эффективности антидепрессантов мелатонинергического действия при трех коморбидных состояниях (рекуррентная депрессия в сочетании с синдромом алкогольной зависимости, тревожными расстройствами и эпилепсией) были сделаны на основании работ, включавших группы участников с различными аффективными нарушениями либо аффективными расстройствами, отличными от рекуррентной депрессии. В связи с этим данные работы не соответствовали заданным критериям включения.

Результаты исследования указывают на то, что применение флувоксамина и агомелатина при алкогольной зависимости может быть эффективно в снижении депрессивных симптомов, нарушений сна и влечения

к употреблению алкоголя. При этом стоит отметить, что было обнаружено больше работ по изучению эффективности флувоксамина, чем агомелатина. Некоторые исследования указывали на возможные нежелательные явления, проявляющиеся в увеличении ферментов печени при одновременном приеме агомелатина и злоупотреблении алкоголем. О выраженных негативных явлениях при приеме флувоксамина не сообщалось. Также отмечалось, что использование фармакогенетического тестирования для разработки рекомендаций выбора лекарственного средства и его дозы значительно повышает эффективность применения флувоксамина. Однако в целом, ввиду недостатка работ по изучению именно коморбидных состояний депрессии и алкогольной зависимости, сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности указанных медикаментозных препаратов на данный момент не представляется возможным.

Результаты систематического обзора применения антидепрессантов мелатонинергического действия в группах пациентов с депрессивной и тревожной симптоматикой свидетельствуют о возможной эффективности применения препаратов для снижения тревоги и депрессии, а также ангедонии, нарушений сна, улучшения качества жизни, уменьшения выраженности психических расстройств, снижения суицидальных мыслей. Также отмечена недоступность клинических данных и конкретных руководств по лечению людей с депрессией, коморбидной с тревожными расстройствами.

Результаты оценки имеющихся исследований коморбидных состояний депрессии и эпилепсии указывают на то, что работы в большей степени сосредоточены на определении влияния антидепрессантов на неврологический аспект эпилепсии (частота и тяжесть приступов). В единственном исследовании, в котором изучалось применение агомелатина у пациентов с эпилепсией и смешанными аффективными состояниями (депрессивной и тревожной симптоматикой и нарушениями сна), указывалось на большую эффективность препарата для снижения тревоги и нарушений сна по сравнению с другим антидепрессантом (эсциталопрамом). Также была выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем депрессии и количеством принимаемых антиэпилептических препаратов. Ввиду ограниченного числа исследований и смешанного нозологического состава выборки

рассмотренной работы сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности препаратов с мелатонинергическим действием при коморбидном состоянии депрессии и эпилепсии на данный момент невозможно.

Обзор исследований использования агомелатина при БП с коморбидными аффективными нарушениями указывает на то, что применение данного препарата может способствовать достоверному снижению выраженности депрессивной симптоматики, улучшению показателей сна и индексов периодических движений конечностей, снижению числа пробуждений, улучшению повседневной активности и показателей качества жизни, достоверному снижению выраженности тревожной симптоматики и апатии. В одном исследовании отмечались изменения двигательных симптомов БП. Однако на основании изученных работ невозможно сделать однозначный вывод об эффективности и безопасности применения агомелатина при коморбидном состоянии депрессии и БП ввиду небольшого количества опубликованных исследований, соответствующих критериям качества, нозологической неоднородности рассматриваемых аффективных нарушений, небольшого размера выборок исследований, не позволяющих обобщить полученные результаты на популяцию в целом, отсутствия единообразия в дозах и продолжительности принимаемого препарата, а также показателях оценки его эффективности и безопасности.

Ограничения

Настоящий систематический обзор является первой работой по классификации и обобщению имеющихся данных о применении антидепрессантов с мелатонинергическим действием при депрессии, коморбидной с другими психиатрическими и неврологическими заболеваниями. В целом представленные результаты указывают на возможную эффективность рассматриваемых препаратов для снижения симптомов коморбидных состояний. Однако данное исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего отмечается недостаток работ в данной области. Для большинства рассматриваемых коморбидных нозологий исследования по изучению применения мелатонинергических препаратов найдены не были, и рассматривались работы, изучающие схожую симптоматику. Вследствие этого предварительные выводы были сделаны на основании исключенных

из обзора работ. Как результат, авторы данной работы отметили значимые пробелы в изучении фармакологического действия антидепрессантов с мелатонинергическим действием при рассматриваемых коморбидных нарушениях, но не имели возможности ответить на поставленный вопрос о клинической эффективности их применения. Также стоит подчеркнуть, что проанализированные исследования часто включали небольшое количество участников, редко использовали контролируемый и рандомизированный дизайны, имели неоднородный нозологический состав выборок и отличались по дозировке и продолжительности применения медикаментозной интервенции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой встречаемостью коморбидных состояний при депрессивных расстройствах и трудностью подбора эффективного фармакологического лечения дальнейшее изучение применения мелатонинергических антидепрессантов может иметь теоретическую и практическую значимость. Дальнейшие направления работ могут включать разработку и проведение рандомизированных двойных слепых клинических испытаний по изучению применения антидепрессантов с мелатонинергическим механизмом действия при депрессии, коморбидной с другими заболеваниями (алкогольной зависимостью, тревожными расстройствами, эпилепсией, БП).

ДРУГОЕ

Регистрация и протокол

Данный систематический обзор был пререгистрирован в системе PROSPERO (регистрационный номер #CRD42024536658). Протокол исследования может быть предоставлен по запросу.

История публикации

Рукопись поступила: 28.07.2024

Рукопись принята: 26.11.2024

Опубликована онлайн: 13.12.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в статью, проверили и одобрили ее окончательную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ психиатрии

и неврологии имени В.М. Бехтерева» на 2024–2026 годы (XSOZ-2024-0014).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Алгоритм поиска для научных баз:

<https://doi.org/10.17816/CP15560-145407>

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145408>

Таблица S2: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145409>

Таблица S3: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145410>

Таблица S4: <https://doi.org/10.17816/CP15560-145411>

Цитировать:

Климанова С.Г., Радионов Д.С., Шова Н.И., Коцюбинская Ю.В., Ярыгина Ю.В., Березина А.А., Сивакова Н.А., Старунская Д.А., Якунина О.Н., Андрианова А.Е., Захаров Д.В., Рыбакова К.В., Караваева Т.А., Васильева А.В., Михайлов В.А., Крупицкий Е.М. Применение мелатонинергических антидепрессантов для стабилизации ремиссии при депрессии, коморбидной с алкоголизмом, тревожными расстройствами и нейропсихиатрическими заболеваниями: систематический обзор // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. CP15560. doi: 10.17816/CP15560

Сведения об авторах

***Светлана Георгиевна Климанова**, научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 5316-3445, Scopus Author ID: 57202682314, Researcher ID: W-5267-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6162-1511> E-mail: svetlanagkl@gmail.com

Дмитрий Сергеевич Радионов, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3247-3178, Scopus Author ID: 57783231000, Researcher ID: JFN-4303-2023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9020-3271>

Наталья Игоревна Шова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 1952-3043,

Scopus Author ID: 57215893698, Researcher ID: AAI-3755-2020, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>

Юлия Вадимовна Коцюбинская, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3986-9547, Scopus Author ID: 57574243100, Researcher ID: Q-6749-2016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9881-5942>

Юлия Владимировна Ярыгина, к.м.н., научный сотрудник отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 7830-2335, Researcher ID: KIB-4508-2024, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2530-7623>

Анна Андреевна Березина, младший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 9680-8178, Scopus Author ID: 57202683915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-0137>

Наталья Александровна Сивакова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 4309-8739, Scopus Author ID: 57188641933, Researcher ID: S-9587-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

Диана Андреевна Старунская, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 1478-0297, Scopus Author ID: 58979688100, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-8183>

Ольга Николаевна Якунина, к. психол. н., старший научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 1192-4647; Scopus Author ID: 6507705073, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-4527>

Александра Евгеньевна Андрианова, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9024-5960>

Денис Валерьевич Захаров, д.м.н., заведующий отделением, главный научный сотрудник отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 6004-3364, Scopus Author ID: 57196077878, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Ксения Валерьевна Рыбакова, д.м.н., руководитель, главный научный сотрудник отделения терапии

стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 4511-2961, Scopus Author ID: 5235752900, Researcher ID: ADT-9557-2022, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Татьяна Артуровна Караваева, д.м.н., руководитель, ведущий научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 4799-4121, Scopus Author ID: 14030183000, Researcher ID: P-9068-2016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Анна Владимировна Васильева, д.м.н., главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры психотерапии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 2406-9046, Scopus Author ID: 55580806100, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>

Владимир Алексеевич Михайлов, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель Института нейropsychиатрии, научный руководитель отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией, отделения интегративной терапии больных нейropsychиатрического профиля и отделения нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 5563-1009, Scopus Author ID: 57203722056, Researcher ID: B-3272-2017, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Евгений Михайлович Крупицкий, д.м.н., заместитель директора по научной работе и руководитель Института аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 8796-5526, Scopus Author ID: 6701453202, Researcher ID: M-5935-2016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med*. 2018;48(9):1560–1571. doi: 10.1017/S0033291717003336
2. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
3. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, et al. Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities: A Systematic Literature Review. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6):21r14328. doi: 10.4088/JCP.21r14328
4. McGrath JJ, Lim CCW, Plana-Ripoll O, et al. Comorbidity within mental disorders: a comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29:e153. doi: 10.1017/S2045796020000633
5. Zimmerman M, Chelminski I, McDermet W. Major Depressive Disorder and Axis I Diagnostic Comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(3):187–193. doi: 10.4088/JCP.v63n0303
6. Rhee YJ, Gustafson M, Ziffra M, et al. Association of Comorbidity with Depression Treatment Adequacy among Privately Insured Patients Initiating Depression Treatment. *Open J Depress*. 2015;04(02):13–23. doi: 10.4236/ojd.2015.42002
7. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, et al. Impact of Treating Depression on Associated Comorbidities: A Systematic Literature Review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2023;25(1):22r03330. doi: 10.4088/PCC.22r03330
8. Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental). *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):50. doi: 10.1186/s12888-019-2025-7
9. Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, et al. Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):938. doi: 10.3390/ijms18050938
10. Chellappa SL, Schröder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Med*. 2009;10(5):505–514. doi: 10.1016/j.sleep.2008.05.010
11. Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. *Neuron*. 2024;112(1):25–40. doi: 10.1016/j.neuron.2023.09.023
12. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res*. 2009;165(3):201–214. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.020
13. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*. 2011;378(9791):621–631. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60095-0
14. Mosolov SN. [Current biological hypotheses of recurrent depression (review)]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11 Pt2):29–40. Russian.
15. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12458–12483. doi: 10.3390/ijms140612458
16. Zaki NFW, Spence DW, BaHammam AS, et al. Chronobiological theories of mood disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(2):107–118. doi: 10.1007/s00406-017-0835-5
17. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011;135(1–3):10–19. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.011
18. Chan JWY, Lam SP, Li SX, et al. Eveningness and Insomnia: Independent Risk Factors of Nonremission in Major Depressive Disorder. *Sleep*. 2014;37(5):911–917. doi: 10.5665/sleep.3658
19. Strel'nik SN, Romanov DV. [Chronobiological approach to depressive disorders therapy]. *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal*. 2008;(6):84–89. Russian.
20. Boiko DI, Shkodina AD, Hasan MM, et al. Melatonergic Receptors (Mt1/Mt2) as a Potential Additional Target of Novel Drugs for Depression. *Neurochem Res*. 2022;47(10):2909–2924. doi: 10.1007/s11064-022-03646-5
21. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012;52(4):365–375. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x
22. Catena-Dell'Osso M, Marazziti D, Rotella F, et al. Emerging Targets for the Pharmacological Treatment of Depression: Focus on Melatonergic System. *Curr Med Chem*. 2012;19(3):428–437. doi: 10.2174/092986712803414277
23. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, et al. Melatonergic Drugs in Clinical Practice. *Arzneimittelforschung*. 2011;58(1):1–10. doi: 10.1055/s-0031-1296459
24. Aykan U, Güvel MC, Paykal G, et al. Neuropharmacologic modulation of the melatonergic system. *Explor Neurosci*. 2023;2(6):287–306. doi: 10.37349/en.2023.00029
25. Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(10):1533–1540. doi: 10.1517/13543780903292634
26. Fuchs E, Simon M, Schmelting B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(Suppl 1):S17–S20. doi: 10.1097/01.yic.0000199456.39552.c7
27. Syunyakov TS. [Effects of fluvoxamine on the melatonin levels: literature overview and possible clinical implication]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2014;16(1):38–43. Russian.
28. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential Effects of Fluvoxamine and Other Antidepressants on the Biotransformation of Melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):167–174. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
29. Hermesh H, Lemberg H, Abadi J, et al. Circadian Rhythm Sleep Disorders as a Possible Side Effect of Fluvoxamine. *CNS Spectr*. 2001;6(6):511–513. doi: 10.1017/S1092852900008051
30. Hao Y, Hu Y, Wang H, et al. The Effect Of Fluvoxamine On Sleep Architecture Of Depressed Patients With Insomnia:

- An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:291–300. doi: 10.2147/NSS.S220947
31. Hunt GE, Malhi GS, Lai HMX, et al. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;266:288–304. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.141
 32. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review. *Am J Med*. 2005;118(4):330–341. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.007
 33. Kurhaluk N. Alcohol and melatonin. *Chronobiol Int*. 2021;38(6):785–800. doi: 10.1080/07420528.2021.1899198
 34. Holma M, Holma I, Isometsä E. Comorbid alcohol use disorder in psychiatric MDD patients: A five-year prospective study. *J Affect Disord*. 2020;267:283–288. doi: 10.1016/j.jad.2020.02.024
 35. Calarco CA, Lobo MK. Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. *Int Rev Neurobiol*. 2020;157:245–309. doi: 10.1016/bs.irn.2020.09.004
 36. Swendsen JD, Merikangas KR. The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(2):173–189. doi: 10.1016/S0272-7358(99)00026-4
 37. Burns L, Teesson M, O'Neill K. The impact of comorbid anxiety and depression on alcohol treatment outcomes. *Addiction*. 2005;100(6):787–796. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.001069.x
 38. Das A, Prithviraj M, Mohanraj PS. Role of Melatonin in the Management of Substance Addiction: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(7):e26764. doi: 10.7759/cureus.26764
 39. Li J, Wang H, Li M, et al. Efficacy of pharmacotherapeutics for patients comorbid with alcohol use disorders and depressive symptoms — A bayesian network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(11):1185–1197. doi: 10.1111/cns.13437
 40. Essau CA. Chapter 11 — Comorbidity of addictive problems: assessment and treatment implications. In: Essau CA, Delfabbro PH, editors. *Adolescent addiction: epidemiology, assesment and treatment*. 2nd edition. San Diego: Academic Press; 2020. p. 291–317.
 41. First MB. Mutually exclusive versus co-occurring diagnostic categories: the challenge of diagnostic comorbidity. *Psychopathology*. 2005;38(4):206–210. doi: 10.1159/000086093
 42. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, et al. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2005;78(1):1–22. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004
 43. Tseng I, Ganz A, Mitton AG, et al. Comorbidity of Alcohol Use Disorder and Depression: A Case Report and Review of the Literature. *Addict Disord Their Treat*. 2017;16(3):121–128. doi: 10.1097/ADT.000000000000106
 44. Meyrel M, Rolland B, Geoffroy PA. Alterations in circadian rhythms following alcohol use: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109831. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109831
 45. Burgess HJ, Troost JP, Rizvydeen M, et al. Do sleep and circadian characteristics predict alcohol use in adult drinkers? *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2024;48(4):680–691. doi: 10.1111/acer.15280
 46. Hisler GC, Rothenberger SD, Clark DB, et al. Is there a 24-hour rhythm in alcohol craving and does it vary by sleep/circadian timing? *Chronobiol Int*. 2021;38(1):109–121. doi: 10.1080/07420528.2020.1838532
 47. Lamers F, Van Oppen P, Comijs HC, et al. Comorbidity Patterns of Anxiety and Depressive Disorders in a Large Cohort Study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2011;72(3):341–348. doi: 10.4088/JCP.10m06176blu
 48. Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, et al. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):126–134.
 49. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, et al. Depression and Generalized Anxiety Disorder: Cumulative and Sequential Comorbidity in a Birth Cohort Followed Prospectively to Age 32 Years. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):651–660. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.651
 50. de Graaf R, ten Have M, Tuithof M, et al. First-incidence of DSM-IV mood, anxiety and substance use disorders and its determinants: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *J Affect Disord*. 2013;149(1–3):100–107. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.009
 51. Radionov DS, Karavayeva TA, Vasilyeva AV, et al. [Peculiarities of alcohol abuse by individuals with neurotic spectrum anxiety disorders. Clinical aspects and issues of psychotherapy]. *Voprosy narkologii*. 2023;35(3):27–50. Russian.
 52. Klimanova SG, Berezina AA, Trusova AV, et al. [The relationship between clinical characteristics of patients with alcohol use disorder and drinking motives]. *Obozrenie psihatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. 2022;56(4):63–76. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2022-4-63-76
 53. Hovens JGFM, Giltay EJ, Wiersma JE, et al. Impact of childhood life events and trauma on the course of depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(3):198–207. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01828.x
 54. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:219–235. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_14
 55. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 2018;9:2201. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02201
 56. van Balkom AJ, van Boeijen CA, Boeke AJ, et al. Comorbid depression, but not comorbid anxiety disorders, predicts poor outcome in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2008;25(5):408–415. doi: 10.1002/da.20386
 57. Difrancesco S, Lamers F, Riese H, et al. Sleep, circadian rhythm, and physical activity patterns in depressive and anxiety disorders: A 2-week ambulatory assessment study. *Depress Anxiety*. 2019;36(10):975–986. doi: 10.1002/da.22949
 58. Difrancesco S, Penninx BWJH, Riese H, et al. The role of depressive symptoms and symptom dimensions in actigraphy-assessed sleep, circadian rhythm, and physical activity. *Psychol Med*. 2022;52(13):2760–2766. doi: 10.1017/S0033291720004870

59. Üzer A, Kurtşes Gürsoy B. The mediating roles of depression, anxiety, and psychological pain in the relationship between chronotype and suicide in patients with depressive disorder. *Chronobiol Int.* 2022;39(10):1352–1358. doi: 10.1080/07420528.2022.2108438
60. Stein DJ. Evidence-Based Pharmacotherapy of Anxiety Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder: Focus on Agomelatine. *Neurol Ther.* 2023;12(Suppl 1):13–19. doi: 10.1007/s40120-023-00470-z
61. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851
62. Rausch JL, Hobby HM, Shendarkar N, et al. Fluvoxamine treatment of mixed anxiety and depression: evidence for serotonergically mediated anxiolysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(2):139–142. doi: 10.1097/00004714-200104000-00004
63. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):106–115. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00225-2
64. Nobili L, Frauscher B, Eriksson S, et al. Sleep and epilepsy: A snapshot of knowledge and future research lines. *J Sleep Res.* 2022;31(4):e13622. doi: 10.1111/jsr.13622
65. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, et al. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):170–180. doi: 10.1007/s13311-021-01021-w
66. Banach M, Gurdziel E, Jędrzych M, et al. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2011;63(1):1–11. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70393-0
67. Andrew T, Milinis K, Baker G, et al. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure.* 2012;21(8):610–613. doi: 10.1016/j.seizure.2012.06.013
68. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, et al. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res.* 2017;145(3):317–326. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_710_15
69. Zelano J, Nika O, Asztely F, et al. Prevalence and nature of patient-reported antiseizure medication side effects in a Swedish regional multi-center study. *Seizure.* 2023;113:23–27. doi: 10.1016/j.seizure.2023.10.016
70. Maghbooli M, Alyan NajafAbadi S, MalekMahmoudi G, et al. Effect of add-on melatonin on seizure outcomes and quality of sleep in epilepsy with idiopathic generalized tonic-clonic seizures alone in adult patients: Cross-sectional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Brain Behav.* 2023;13(2):e2860. doi: 10.1002/brb3.2860
71. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD006967. doi: 10.1002/14651858.CD006967.pub4
72. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:623–655. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.024
73. Fils JM, Penick EC, Nickel EJ, et al. Minor versus major depression: a comparative clinical study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(1):PCC.08m00752. doi: 10.4088/PCC.08m00752blu
74. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol.* 1996;53(2):175–179. doi: 10.1001/archneur.1996.00550020087019
75. Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 1998;5(3):235–242. doi: 10.1046/j.1468-1331.1998.530235.x
76. Hart LL, Middleton RK, Wandres DL. Depression treatment in Parkinson's disease. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy.* 1991;25:137–138.
77. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011;258(3):494–499. doi: 10.1007/s00415-010-5786-y
78. Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G, et al. Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics.* 1998;39(5):416–421. doi: 10.1016/S0033-3182(98)71300-3
79. Reijnders JS, Eht U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183–189. doi: 10.1002/mds.21803
80. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry.* 1992;149(4):443–454. doi: 10.1176/ajp.149.4.443
81. Shabnam GN, Th C, Kho D, et al. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003465. doi: 10.1002/14651858.CD003465
82. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, et al. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1994;151(7):1010–1014. doi: 10.1176/ajp.151.7.1010
83. Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics.* 2000;41(1):15–23. doi: 10.1016/S0033-3182(00)71169-8
84. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology.* 1997;49(4):1168–1170. doi: 10.1212/wnl.49.4.1168
85. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16(3):178–183. doi: 10.1177/0891988703256053
86. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2005;20(9):1161–1169. doi: 10.1002/mds.20555
87. Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy.* 2013;33(9):972–983. doi: 10.1002/phar.1314
88. Creed F, Dickens C. Depression in the medically ill. In: Steptoe A, editor. *Depression and physical illness.* New York: Cambridge University Press; 2007. p. 3–10.
89. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005;128(Pt 6):1314–1322. doi: 10.1093/brain/awh445
90. Lesage S, Belarbi S, Troiano A, et al. Is the common LRRK2 G2019S mutation related to dyskinesias in North African Parkinson disease? *Neurology.* 2008;71(19):1550–1552. doi: 10.1212/01.wnl.0000338460.89796.06
91. Belarbi S, Hecham N, Lesage S, et al. LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological

- and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(10):676–679. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.09.003
92. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, et al. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(4):431–435. doi: 10.1136/jnnp.66.4.431
 93. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(3):308–312. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308
 94. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):784–788. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52219.x
 95. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009;72(10):886–892. doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3
 96. Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002;17(1):60–67. doi: 10.1002/mds.10010
 97. Asadpoordezaki Z, Coogan AN, Henley BM. Chronobiology of Parkinson's disease: Past, present and future. *Eur J Neurosci.* 2023;57(1):178–200. doi: 10.1111/ejn.15859
 98. Gros P, Videnovic A. Sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson's disease. *Curr Sleep Med Rep.* 2017;3(3):222–234. doi: 10.1007/s40675-017-0079-y
 99. Mizrahi-Kliger AD, Kaplan A, Israel Z, et al. Entrainment to sleep spindles reflects dissociable patterns of connectivity between cortex and basal ganglia. *Cell Rep.* 2022;40(12):111367. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111367
 100. Nobre B, Rocha I, Morin CM, et al. Insomnia and circadian misalignment: an underexplored interaction towards cardiometabolic risk. *Sleep Sci.* 2021;14(1):55–63. doi: 10.5935/1984-0063.20200025
 101. Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(7):1062–1066. doi: 10.1002/mds.26592
 102. Li L, Zhao Z, Ma J, et al. Elevated Plasma Melatonin Levels Are Correlated With the Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. *Front Neurosci.* 2020;14:505. doi: 10.3389/fnins.2020.00505
 103. Adi N, Mash DC, Ali Y, et al. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):BR61–67.
 104. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(2):65–72. doi: 10.1097/00002826-200303000-00005
 105. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):463–469. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6239
 106. Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S, et al. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10(2):59–65. doi: 10.1016/s1353-8020(03)00108-1
 107. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: version 6.4 (updated August 2023)* [Internet]. Cochrane; 2023 [cited 2024 Jul 12]. Available from <https://training.cochrane.org/handbook>
 108. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, et al. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev.* 2017;6(1):245. doi: 10.1186/s13643-017-0644-y
 109. Purssell E, McCrae N. *How to Perform a Systematic Literature Review: A Guide for Healthcare Researchers, Practitioners and Students* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-49672-2>
 110. Ungryanu TN, Zhamalieva LM, Grijibovski AM. [Brief recommendations on how to write and publish systematic reviews]. *West Kazakhstan Medical journal.* 2019;61(1):26–36. Russian.
 111. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
 112. Pochinkova PA, Gorbatova MA, Narkevich AN, et al. [Updated brief recommendations on writing and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines?]. *Morskaja medicina.* 2022;8(2):88–101. Russian. doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
 113. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
 114. Vinnikova MA, Severtsev VV, Komarov SD, et al. [Fluvoxamine in the treatment of depressive disorders in alcohol abuse: results of randomized open-label comparative study]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(12):57–62. Russian. doi: 10.17116/jnevro20211212157
 115. Zastrozhin M, Skryabin V, Sorokin A, et al. Using a pharmacogenetic clinical decision support system to improve psychopharmacotherapy dosing in patients with affective disorders. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(4). doi: 10.1515/dmpt-2019-0033
 116. Zastrozhin MS, Sorokin AS, Agibalova TV, et al. [Using a personalized clinical decision support system for dosing in psychopharmacotherapy in patients with affective disorders based on the pharmacogenomic markers]. *Narkologia.* 2018;17(6):31–42. Russian. doi: 10.25557/1682-8313.2018.06.31-42
 117. Zastrozhin MS, Skryabin VYu, Smirnov VYu, et al. Impact of the Omics-Based Biomarkers on the Fluvoxamine's Steady-State Concentration, Efficacy and Safety in Patients with Affective Disorders Comorbid with Alcohol Use Disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2021;51(1):69–80.
 118. Zastrozhin MS, Smirnov VV, Zastrozhina AK, et al. The estimation of influence of CYP3A activity on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorders comorbid with alcohol use disorder. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2020;1(1):65–75. doi: 10.31549/2542-1174-2020-1-65-75
 119. Zastrozhin MS, Smirnov VV, Sorokin AS, et al. [Influence of CYP3A Activity on the Efficacy and Safety of Fluvoxamine in Patients Depressive Disorders and Comorbid Alcohol Use

- Disorder]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2018;73(6):411–419. Russian. doi: 10.15690/vramn1035
120. Zastrozhin M, Skryabin V, Smirnov V, et al. Effect of Genetic Polymorphism of the CYP2D6 Gene on the Efficacy and Safety of Fluvoxamine in Major Depressive Disorder. *Am J Ther*. 2021;29(1):e26–e33. doi: 10.1097/MJT.0000000000001388
121. Zastrozhin M, Antonenko A, Grishina E, et al. [Evaluation of CYP2C19*3 effectiveness and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorders, comorbid with alcoholism]. *Psihiatrija, psihoterapija i kliničeskaja psihologija*. 2018;9(4):578–589. Russian.
122. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):1111–1130. doi: 10.3390/ijms16011111
123. Gorwood P, Benichou J, Moore N, et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-Year Multicentre Observational Study In France. *Clin Drug Investig*. 2020;40(11):1009–1020. doi: 10.1007/s40261-020-00957-9
124. Ter Meulen WG, Draisma S, van Hemert AM, et al. Depressive and anxiety disorders in concert-A synthesis of findings on comorbidity in the NESDA study. *J Affect Disord*. 2021;284:85–97. doi: 10.1016/j.jad.2021.02.004
125. Petelin DS, Niinoya IV, Sorokina OV, et al. [Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from a observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine]. *Nevrologija, neiropsihijatrija, psikhosomatika*. 2021;13(6):48–54. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-48-54
126. Gushanskaya EV, Frolova VI, Medvedev VE. [Therapy of anxious depression (experience with agomelatine)]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2015;17(1):17–21. Russian.
127. Butova VM. [The efficacy of Valdoxan in patients with chronic somatic diseases in relation to anxiety and depressive background and the quality of sleep]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2015;(4):40–42. Russian.
128. Avedisova AS, Zakharova KV, Marachev MP. [The results of observational studies JAZZ: remission, predictors of its formation and tolerability of Valdoxane (agomelatine) in patients with anxious depression within major depressive disorder]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2014;16(4):4–9. Russian.
129. Pribytkov AA, Panova NB, Popova YuV, et al. [Efficacy of agomelatine in depressive disorders with anxiety]. *Zhurnal nevrologii i psihijatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(11 Pt. 2):53–58. Russian.
130. Avedisova AS, Zaharova KV, Marychev MP. [The results of observational studies «JAZZ»: «The efficacy of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of a major depressive disorder»]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2013;15(6):14–22. Russian.
131. Dubnitskaya EB. [Experience of using fluvoxamine (fevarin) in psychogenic depression]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2005;7(2):77–78. Russian.
132. Goodwin GM. Revisiting Treatment Options for Depressed Patients with Generalised Anxiety Disorder. *Adv Ther*. 2021;38(Suppl 2):61–68. doi: 10.1007/s12325-021-01861-0
133. Jiang J, Wu YJ, Yan CH, et al. Efficacy and safety of agomelatine in epilepsy patients with sleep and mood disorders: An observational, retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2024;152:109641. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109641
134. Fedorova NV, Kulua TK, Gubareva N. [Depression in Parkinson's disease. Efficacy of the new antidepressant drug Valdoxan (agomelatine) in correction of affective and dissomnic disorders]. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2015;17(4):9–14. Russian.
135. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, et al. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(6):719–723. doi: 10.1097/JCP.0000000000000404
136. Golubev VL, Pilipovich AA, Goytemirova PU. [Depression and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease: role of Valdoxan in their correction]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2014;(1):51–55. Russian.
137. Gustov AV, Aleksandrova EA, Parshina EV, et al. [Optimization approach to therapy and psycho-emotional disorders and dyssomnia in Parkinson's disease]. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2015;(2–3):54–58. Russian.
138. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, et al. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord*. 2006;21(2):148–158. doi: 10.1002/mds.20723
139. Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. Comparison of Fluvoxamine versus Amitriptyline for treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46:A374.
140. Montgomery P, Yaffe J, Hopewell S, et al. Empty Reviews Project Group: [meeting report]. *Running on Empty: The Cochrane Empty Reviews Project report of findings and consensus group feedback* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://emptyreviews.files.wordpress.com>
141. Gray R. Empty systematic reviews: Identifying gaps in knowledge or a waste of time and effort? *Nurse Author & Editor*. 2021;31(2):42–44. doi: 10.1111/nae.2.23
142. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143. doi: 10.1186/s12874-018-0611-x

Сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления у пациентов с депрессивным эпизодом при биполярном аффективном и рекуррентном депрессивном расстройствах: обзор предметного поля

Comparison of immune and systemic inflammation parameters in patients with a depressive episode in bipolar disorder and major depressive disorder: a scoping review
doi: 10.17816/CP15543

Обзор

Anastasia Kasyanova¹, Polina Sobolevskaia¹,
Oleg Limankin^{1,2,3}, 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

Анастасия Касьянова¹, Полина Соболевская¹,
Олег Лиманкин^{1,2,3}, Наталия Петрова¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет», Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Больница им. П.П. Кащенко»,
Санкт-Петербург, Россия

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Many studies have aimed to investigate and compare immune system and systemic inflammation parameters in patients with bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) suffering from a depressive episode. However, no systematic review of the results has been conducted so far.

AIM: The aim of this study was to conduct a scoping review of research studies comparing immune and systemic inflammation parameters in patients with BD and MDD during a depressive episode.

METHODS: The search for studies was conducted in the Medline and eLIBRARY databases for the period from January 1994 to December 2022. Open-access articles written in English and Russian were selected. The review included original studies that compared groups of patients with BD and MDD (diagnosed based on the DSM-IV, DSM-5, or ICD-10 criterion) by immune and systemic inflammation parameters (such as the counts, ratio, and functions of blood cells, erythrocyte sedimentation rate, concentrations of immunoglobulins, cytokines, acute phase proteins, complement components, and autoantibodies).

RESULTS: The review included 24 studies. Current depressive episodes in patients with BD were associated with higher concentrations of chemokines (C-C motif chemokine ligand 3 (CCL3), CCL4, CCL5, CCL11), platelet-derived growth factor B, and interleukin 9 (IL-9) (two studies in each case), whereas patients with MDD tended to have higher concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and immunoglobulin G to oxidized low-density lipoproteins

(two studies each). Patients with BD and MDD had comparable concentrations of IL-8 (five studies); IL-2 and IL-10 (four studies each); IL-13 and gamma interferon (three studies each); IL-17, IL-1Ra, the vascular endothelial growth factor, as well as white blood cells, monocyte, and platelet counts (two studies each). Contradictory results were obtained for the levels of tumor necrosis factor- α (the concentrations did not differ in five studies, were elevated in BD patients in five studies, were elevated in MDD patients in two studies), IL-6 (the concentrations did not differ in eight studies and were elevated in BD patients in four studies), C-reactive protein (the concentrations did not differ in six studies, were elevated in BD patients in two studies), IL-4 (the concentrations did not differ in three studies and were elevated in MDD patients in two studies), IL-1 β and the neutrophil count (the levels did not differ in one study each and were elevated in BD patients in two studies). Several studies have demonstrated an association between immune and systemic inflammation parameters and the severity of depressive and anxiety symptoms, melancholic depression, age of mood disorder onset, body mass index, and imipramine equivalent.

CONCLUSION: Some immune and systemic inflammation parameters are associated with a current depressive episode in patients with MDD or BD. These parameters may be considered as potential biomarkers for a differential diagnosis of these disorders.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Многие исследования ставили задачей изучение и сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления при депрессивных эпизодах у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) и рекуррентным депрессивным расстройством (РДР). Однако систематическое обобщение их результатов до настоящего времени не проводилось.

ЦЕЛЬ: Провести обзор предметного поля исследований, в которых сравнивали показатели иммунной системы и системного воспаления при текущем депрессивном эпизоде у пациентов с БАР и РДР.

МЕТОДЫ: Поиск исследований проводился в базах данных Medline и eLIBRARY.RU (статьи на русском языке) за период с января 1994 г. по декабрь 2022 г. Отбирались статьи в открытом доступе, написанные на английском и русском языках. В обзор были включены оригинальные исследования, в которых сравнивали группы пациентов с текущим депрессивным эпизодом при БАР и РДР (диагнозы установлены по критериям DSM-IV, DSM-5 или МКБ-10) по показателям иммунной системы и системного воспаления (количество, соотношение и функции клеток крови, скорость оседания эритроцитов, концентрации иммуноглобулинов, цитокинов, белков острой фазы воспаления, компонентов комплемента, аутоантител).

РЕЗУЛЬТАТЫ: В обзор включено 24 исследования. С текущим депрессивным эпизодом при БАР ассоциированы более высокие концентрации хемокинов (C-C motif chemokine ligand 3 (CCL3), CCL4, CCL5, CCL11), тромбоцитарного фактора роста В, интерлейкина 9 (ИЛ-9) (по 2 исследования в каждом случае), при РДР — более высокие концентрации растворимого рецептора фактора некроза опухоли 1 и иммуноглобулинов класса G к окисленным липопротеинам низкой плотности (по 2 исследования). Пациенты с БАР и РДР имели сопоставимые концентрации ИЛ-8 (5 исследований); ИЛ-2 и ИЛ-10 (по 4 исследования); ИЛ-13 и интерферона гамма (по 3 исследования); ИЛ-17, ИЛ-1Ra, фактора роста эндотелия сосудов, а также количество лейкоцитов, моноцитов и тромбоцитов (по 2 исследования). Противоречивые результаты были получены для фактора некроза опухоли α (концентрации не различались в 5 исследованиях, повышены при БАР в 5 исследованиях, повышены при РДР в 2 исследованиях), ИЛ-6 (концентрации не различались в 8 исследованиях, повышены при БАР в 4 исследованиях), С-реактивного белка (концентрации не различались в 6 исследованиях, повышены при БАР в 2 исследованиях), ИЛ-4 (концентрации не различались в 3 исследованиях, повышены при РДР в 2 исследованиях), ИЛ-1 β и количества нейтрофилов (не различались по 1 исследованию, повышены при БАР в 2 исследованиях). В нескольких исследованиях была обнаружена ассоциация показателей иммунной системы и системного воспаления с тяжестью депрессивной

и тревожной симптоматики, меланхолическим подтипом депрессии, возрастом дебюта расстройства настроения, индексом массы тела и имипраминовым эквивалентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Ряд показателей иммунной системы и системного воспаления ассоциирован с текущим депрессивным эпизодом у пациентов с РДР или БАР. Эти показатели могут быть рассмотрены в качестве потенциальных биомаркеров для дифференциальной диагностики указанных расстройств.

Keywords: *depressive episode; bipolar disorder; major depressive disorder; differential diagnosis; immune system; inflammation*

Ключевые слова: *депрессивный эпизод; биполярное аффективное расстройство; рекуррентное депрессивное расстройство; дифференциальная диагностика; иммунная система; воспаление*

ВВЕДЕНИЕ

Роль воспаления и иммунных нарушений в патогенезе депрессии изучается на протяжении нескольких десятилетий [1, 2]. В результате обнаружено множество клинических подтверждений связи нейровоспаления с развитием депрессии [3, 4]. Кроме того, у пациентов с депрессией выявлены высокие концентрации интерлейкина (ИЛ) 6 и С-реактивного белка (СРБ) [5, 6], признаки активации микроглии [7], увеличение концентрации кинуренина в связи с влиянием нейровоспаления на синтез серотонина [4]. Также показано, что препарат провоспалительного цитокина интерферона (ИФН) α вызывал развитие депрессии как побочного эффекта [8, 9]. При этом у пациентов, получавших более высокие дозы ИФН- α в течение 24 недель, отмечались депрессивные симптомы более высокой тяжести [9]. Напротив, некоторые препараты с противовоспалительной активностью могут оказывать антидепрессивное действие [4]. Наличие антидепрессивного эффекта изучали также в связи с нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами цитокинов, статинами, полиненасыщенными жирными кислотами, кортикостероидами, однако результаты оказались противоречивыми [10].

Некоторыми авторами критически оценивается формальный диагностический подход (на основе DSM и МКБ) к верификации депрессии при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) и биполярном аффективном расстройстве (БАР) с учетом их патогенетических и клинических особенностей [11]. Пациентам с БАР окончательный диагноз обычно устанавливается спустя 6–8 лет после первых аффективных фаз [12]. Наиболее частым ошибочным диагнозом является «рекуррентное депрессивное

расстройство», что связано с типичным дебютом БАР с депрессивных фаз, отсроченным наступлением гипо/маниакальных фаз или трудностями их ретроспективной верификации [13]. Следствием этого является ошибочное назначение антидепрессантов для терапии текущего депрессивного эпизода. Это приводит к фармакогенным инверсиям фаз и развитию смешанных состояний и быстрых циклов у пациентов с БАР [14].

Представляется логичным мнение о различиях патогенеза депрессии при РДР и БАР [15, 16]. В связи с этим актуальны молекулярные, генетические и нейровизуализационные исследования специфических маркеров, которые могут дифференцировать депрессивные эпизоды при БАР и РДР на нейробиологической основе [17]. Исследования иммунологических маркеров в периферической крови при БАР и РДР выявили нарушения регуляции иммунного ответа [18, 19]. Предполагается, что эти маркеры могут быть использованы для повышения точности дифференциальной диагностики БАР и РДР [20].

Тем не менее существует мало исследований по отдельным показателям иммунной системы и системного воспаления, которые бы сравнивались в текущую депрессию при БАР и РДР, особенно в совокупности с клиническими проявлениями и особенностями течения. Эти знания важны для дальнейшего понимания того, являются ли оба фенотипа биологически непрерывными состояниями в пределах одного спектра патофизиологических изменений или же БАР и РДР — это независимые нозологии с различной патофизиологической основой [21–23]. Сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления при депрессии у пациентов с РДР и БАР необходимо для определения биомаркеров расстройств,

выявления новых психофармакологических мишеней и прогнозирования эффективности стандартного лечения БАР и РДР.

Насколько нам известно, обзоры предметного поля (scoring review), систематические обзоры и метаанализы исследований, в которых сравнивали показатели иммунной системы и системного воспаления при текущем депрессивном эпизоде у пациентов с БАР и РДР, ранее не проводили. На этом основании нами проведен систематический анализ литературы по методологии обзора предметного поля с целью описания и обобщения результатов этих исследований.

МЕТОДЫ

Описание обзора выполнено в соответствии с рекомендациями (списком контрольных вопросов) руководства PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), модифицированными для обзоров предметного поля [24]. Протокол настоящего исследования в публичных источниках не регистрировали. Получить протокол исследования можно после направления обоснованного запроса автору, ответственному за корреспонденцию.

Критерии соответствия

Критерии включения: в обзор вошли статьи, опубликованные в рецензируемых журналах на английском и русском языках, содержащие результаты исследований групп пациентов с текущим депрессивным эпизодом при РДР и БАР (I или II типа), которые сравнивали между собой по значениям показателей иммунной системы и системного воспаления (иммуноглобулины (Ig) классов A, M, G и E, аутоантитела, цитокины, компоненты комплемента, белки острой фазы воспаления, факторы роста, скорость оседания эритроцитов, количество, соотношение и функции клеток крови). Диагностика РДР и БАР выполнена по критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 4-го и 5-го пересмотров (DSM-IV, DSM-5) или Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Критерии невключения:

- исследования, описывающие клинические случаи;
- полное или частичное дублирование данных (в случае частичного дублирования в обзор

включали публикации с наибольшим размером выборки);

- отсутствие в статье средних или медианных значений показателей иммунной системы и системного воспаления и/или результатов статистического сравнения групп пациентов с БАР и РДР;
- в исследовании анализировали смешанные группы пациентов (в выборку исследования включены пациенты с дистимией, циклотимией, расстройствами шизофренического спектра);
- статья с результатами исследования находится в закрытом доступе или автор не предоставил доступ к ней при личном обращении.

Источники информации

Поиск проводился в электронных базах данных Medline и eLIBRARY.RU. Период охвата поиском: январь 1994 г. — декабрь 2022 г. Поиск был ограничен 1994 г., так как в этом году было выпущено DSM-IV, в котором впервые были описаны диагностические критерии БАР II типа. Поиск выполнен в декабре 2023 г.

Стратегии поиска

Запрос на английском языке для поиска в базе данных Medline включал следующую комбинацию ключевых слов и операторов поиска: ((unipolar depression) OR (major depressive disorder) OR (recurrent depressive disorder)) AND ((bipolar depression) OR (bipolar disorder) OR (bipolar affective disorder) OR (bipolar disorder I type) OR (bipolar disorder II type)) AND ((immunological alterations) OR (immunomarkers) OR (immunological markers) OR (immunological) OR (immune-inflammatory profiles) OR (cytokines) OR (immunity) OR (neuroinflammation) OR (inflammation) OR (immune system)). Поисковой запрос на русском языке в базе данных eLIBRARY.RU был следующим: ((униполярная депрессия) or (большое депрессивное расстройство) or (рекуррентное депрессивное расстройство)) and ((биполярная депрессия) or (биполярное расстройство) or (биполярное аффективное расстройство) or (биполярное расстройство I типа) or (биполярное расстройство II типа)) and ((иммунологические изменения) or (иммуномаркеры) or (иммунологические маркеры) or (иммунологический) or (иммуновоспалительные профили) or (цитокины) or (иммунитет) or (нейровоспаление) or (воспаление)

ог (иммунная система)). Поисковый запрос был составлен А.А.К. и согласован со всеми соавторами. При поиске в электронной базе данных Medline дополнительно применялись временные фильтры, указанные выше. При поиске в электронной базе данных eLIBRARY.RU использовались следующие фильтры: поиск по названию и аннотации публикации; тип публикации — статья в журнале.

Последовательность отбора источников

Первичный скрининг потенциально релевантных статей выполнен путем просмотра их названий и авторского резюме и предварительной оценки их соответствия критериям отбора. Отобранные статьи заносили в отдельный список для последующего изучения их полного текста и отбора релевантных статей, соответствующих всем запланированным критериям включения и невключения. Скрининг и изучение содержания статей выполнены одним автором (А.А.К.) и подтверждены двумя авторами обзора (П.А.С., Н.Н.П.). Окончательное решение при возникновении разногласий относительно включенных статей принимал один автор (Н.Н.П.).

Извлечение данных

Для извлечения данных использовали стандартизированную форму в формате электронной таблицы. Из релевантных (соответствующих критериям отбора) статей извлекали следующие данные: название, авторы, год публикации, страна, дизайн исследования, размер выборок пациентов, биоматериал, метод исследования, показатели иммунной системы и системного воспаления, лекарственная терапия на момент участия в исследовании, результаты сравнения групп с учетом пола или типа БАР. Данные были извлечены одним автором (А.А.К.), а затем перепроверены и подтверждены остальными авторами обзора (П.А.С., О.В.Л. и Н.Н.П.). Имеющиеся разногласия разрешались одним автором (Н.Н.П.).

Критическая оценка источников

Критическую оценку включенных в обзор источников не проводили.

Синтез результатов

Выполнен описательный анализ отобранных источников. Результаты сравнения групп БАР и РДР

по значениям показателей иммунной системы и системного воспаления в каждом исследовании описывали с использованием категорий «Выше при БАР» и «Выше при РДР», если различия были подтверждены статистически, и «Не различаются», если различия не обнаружены (статистически не значимы). Также анализировали связь показателей иммунной системы и системного воспаления с различными клиническими характеристиками депрессивного эпизода при БАР и РДР, найденными во включенных статьях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор источников

В результате поиска в базах данных было обнаружено 710 статей, все — в Medline. После просмотра названий и краткого содержания статей потенциально релевантными признаны 143 статьи, из которых 126 находились в открытом доступе или доступ к ним предоставили сами авторы. После прочтения полных текстов статей в окончательный анализ были включены 24 оригинальных исследования, соответствовавших критериям отбора (рис. 1) [18, 20, 25–46].

Характеристики источников

В 24 исследованиях, включенных в обзор, приняло участие 2785 пациентов с БАР и 10 944 пациента с РДР. Исследования были опубликованы в период с 2007 по 2022 г. Из 24 исследований в 20 был применен одномоментный дизайн (cross-sectional study), тогда как остальные 4 исследования были выполнены с использованием других подходов: 2 исследования были когортными, 1 — «случай-контроль» и 1 — двойное слепое плацебо-контролируемое.

Большинство исследований было проведено авторами из Европы (Италия — 4 исследования, Болгария — 3, Бельгия — 2, Турция — 2; Румыния, Польша, Германия, Нидерланды — по 1), Азии (Китай — 5 исследований, Тайвань — 4, Таиланд — 3) и Северной Америки (Канада и США — по 4 исследования). Кроме того, авторы 3 исследований были из Австралии, еще одного — из Бразилии. Не обнаружено ни одного российского исследования, соответствующего критериям отбора.

Результаты исследований

Результаты сравнения значений показателей иммунной системы и системного воспаления при текущем

депрессивном эпизоде у пациентов с БАР и РДР представлены в табл. 1. Перспективными маркерами текущего депрессивного эпизода при БАР можно признать хемокины (С-С motif chemokine ligand 3 (CCL3), CCL4, CCL5, CCL11), тромбоцитарный фактор роста бета (PDGF-В) и ИЛ-9 (в каждом случае по 2 подтверждающих исследования), при РДР — растворимый рецептор фактора некроза опухоли 1 (sTNFR1) и IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) (по 2 исследования). Пациенты с БАР и РДР имели сопоставимые концентрации ИЛ-8 (отмечено в 5 исследованиях); ИЛ-2 и ИЛ-10 (в 4 исследованиях); ИЛ-13 и ИФН-γ (в 3 исследованиях); ИЛ-17, ИЛ-1Rα, фактора роста эндотелия сосудов, а также количества лейкоцитов, моноцитов и тромбоцитов (в 2 исследованиях). Противоречивые результаты получены в отношении

ФНОα (различий не обнаружено в 5 исследованиях, концентрация повышена при БАР в 5 исследованиях, повышена при РДР — в 2 исследованиях), ИЛ-6 (различий не обнаружено в 8 исследованиях, концентрация повышена при БАР в 4 исследованиях), СРБ (различий не обнаружено в 6 исследованиях, концентрация повышена при БАР в 2 исследованиях), ИЛ-4 (различий не обнаружено в 3 исследованиях, концентрация повышена при РДР в 2 исследованиях), ИЛ-1β и нейтрофилов (различий не обнаружено в 1 исследовании, показатели повышены при БАР в 2 исследованиях).

Тип БАР при анализе показателей иммунной системы и системного воспаления учитывался в 3 исследованиях. В исследовании Вигони и соавт. [18] не было обнаружено различий изученных показателей (ИЛ-6, ФНОα, sTNFR2 и др.) между пациентами с БАР I и II типов.

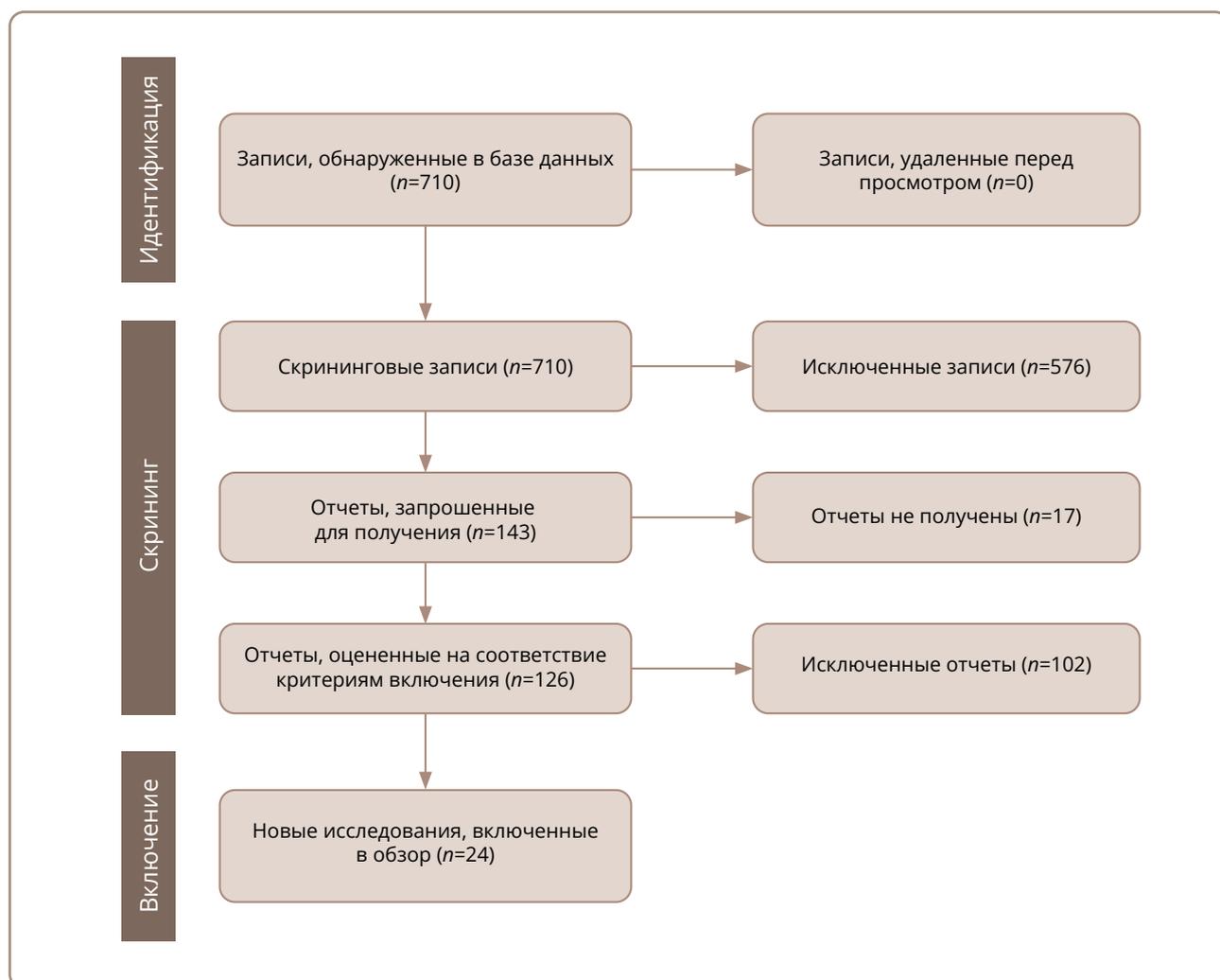


Рисунок 1. Последовательность отбора оригинальных исследований.

Источник: Касьянова и др., 2024.

Таблица 1. Исследования показателей иммунной системы и системного воспаления при депрессивном эпизоде у пациентов с биполярным аффективным расстройством и рекуррентным депрессивным расстройством

Источник	Страна	Дизайн исследования	Размер выборки, абс.		Биоматериал (метод исследования)	Терапия*	Показатели выше при БАР	Показатели выше при РДР	Показатели не различаются (BAР vs РДР)
			БАР	РДР					
Somai S, et al., 2022 [25]	Италия, Канада	Одномоментный**	66	100	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-9, ССЛ11, ССЛ3, PDGF-β, ССЛ4, ССЛ5, ФНОα	ИЛ-4, ИЛ-7	ИЛ-1Rα, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, ИФНγ, МСР-1 (ССЛ2), СХСЛ10, FGF, Г-КСФ, GM-КСФ, VEGF
Wei Y, et al., 2022 [26]	Китай	Одномоментный	1664	8899	Цельная кровь (биохимический анализ)	Нет данных	MPV, нейтрофилы, лимфоциты	Тромбоциты, RDW, PLR, PAR	PDW, PCT, RPR
Bulut NS, et al., 2021 [27]	Турция	Одномоментный**	70	93	Цельная кровь (биохимический анализ)	Нет данных	Не обнаружено	Не обнаружено	NLR, PLR
Caldirola D, et al., 2021 [28]	Италия	Одномоментный	135	156	Сыворотка (ИФА)	Да	СРБ (>3 и ≤10 мг/л)	Не обнаружено	Не определены
Dionisie V, et al., 2021 [29]	Румыния	Одномоментный	34	83	Цельная кровь (биохимический анализ, гемограмма)	Да	Нейтрофилы, NLR, SII	Лимфоциты	Лейкоциты, моноциты, тромбоциты, PLR, MLR
Huang KL, et al., 2021 [30]	Тайвань	Одномоментный**	33	66	Сыворотка (ИФА)	Да	ФНОα, ИЛ-6	Не обнаружено	СРБ, ИЛ-2, МСР-1 (ССЛ2), Р-селектин
Karadağ H, et al., 2021 [31]	Турция	Одномоментный	31	25	Сыворотка (ИФА)	Да	Не обнаружено	Не обнаружено	TRAIL, TWEAK, СРБ
Poletti S, et al., 2021 [32]	Италия	Одномоментный**	81	127	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ИЛ-1β, ИЛ-9, ИЛ-16, ФНОα, MIF, ССЛ1, МСР-1 (ССЛ2), ССЛ3, ССЛ4, ССЛ5, ССЛ8, ССЛ11, ССЛ13, ССЛ21, ССЛ22, ССЛ25, ССЛ26, ССЛ27, СХСЛ1, СХСЛ6, СХСЛ9, СХСЛ10, СХСЛ11, СХСЛ16, СХСЛ11, bFGF, PDGF-β	Не обнаружено	ИЛ-1Rα, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ССЛ7, ССЛ15, ССЛ17, ССЛ19, ССЛ20, ССЛ23, ССЛ24, СХСЛ2, СХСЛ5, СХСЛ8, СХСЛ12, СХСЛ13, VEGF
Vruponi AR, et al., 2020 [18]	Бразилия, Таиланд, США, Австралия, Канада, Болгария	Одномоментный	59	245	Плазма (ИФА, проточная цитометрия)	Пациенты с РДР — нет, с БАР — да	ИЛ-6, sTNFR2, ИЛ-18, ИЛ-33, sST2, klotho	ИЛ-1β, ФНОα, sTNFR1, ИЛ-12, ИЛ-10	ИЛ-8, ИЛ-12p70

Simeonova D, et al., 2020 [33]	Болгария, Бельгия, Канада, Польша, Таиланд, Австралия	Одномоментный**	66	44	Сыворотка (ИФА, колориметрический анализ)	Да	IgA к ЛПС <i>Pseudomonas putida</i> и <i>Citrobacter koseri</i>	IgG к окисленным ЛПНП, IgM к ЛПС <i>Haflia alvei</i> (в сравнении с БАР II типа)	Общее количество пероксидов, IgM к ЛПС <i>Morganella morganii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. putida</i> , <i>S. koseri</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , IgA к ЛПС <i>H. alvei</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. morganii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , суммарные IgA/IgM к ЛПС грамотрицательных бактерий
Simeonova D, et al., 2020 [34]	Болгария, Бельгия, Таиланд, Австралия	Одномоментный**	54	47	Сыворотка (ИФА, колориметрический анализ)	Да	Не обнаружено	IgM к MDA, олеиновой кислоте, PI, суммарные IgM к OSEs, IgG к окисленным ЛПНП (в сравнении с БАР II типа); общее количество пероксидов (в сравнении с БАР I типа)	IgM к ЛПС <i>H. alvei</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. putida</i> , <i>S. koseri</i> , <i>K. pneumoniae</i> , IgA к ЛПС <i>H. alvei</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. putida</i> , <i>S. koseri</i> , <i>K. pneumoniae</i> , IgM к азелаиновой кислоте, суммарные IgM к NO-аддуктам
Lu YR, et al., 2019 [35]	Китай	Случай-контроль	26	21	Сыворотка (ИФА, иммунотурбидиметрический анализ)	Нет	Не обнаружено	Не обнаружено	ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ
Mazza MG, et al., 2019 [36]	Италия	Одномоментный	40	36	Цельная кровь (биохимический анализ)	Нет данных	Не обнаружено	Не обнаружено	Лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, NLR, MLR, PLR
Mao R, et al., 2018 [20]	Китай	Когортный**	61	64	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ФНОα, ИЛ-4 (после 12 недель лечения)	ФНОα и ИЛ-13 до лечения, ФНОα и ИЛ-4 после 12 недель лечения у пациентов, ответивших на лечение	ИЛ-4, ИЛ-6 (до лечения), ИЛ-13, ИЛ-6 (после 12 недель лечения у пациентов, ответивших на лечение)
Chang HH, et al., 2017 [37]	Тайвань	Когортный**	88	72	Плазма (ИФА)	Нет	СРБ	Не обнаружено	Не обнаружено
Hage B, et al., 2017 [38]	США	Одномоментный**	37	64	Плазма (ИФА)	Пациенты с РДР — нет, с БАР — да	ИЛ-10, МСР-1 (СCL2)	СРБ	ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1β
Park M, et al., 2017 [39]	США	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	31	49	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8	сTNFR1 (выше исходно, через 230 мин и через 1 сутки, но не через 3 суток после инъекции кетамина)	ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-10

Ren J, et al., 2017 [40]	Китай	Одномоментный**	30	30	Плазма (жидкостная хромотография с tandemной масс-спектрометрией)	Нет	Альфа-1-кислый гликопротеин, рецептор маннозы С-типа 2, антилейкопротеиназа	Серотрансферрин, пантетеиназа, аполипопротеин А-1, эндотлин, супразазин, сульфгидрил-оксидаза	Не обнаружено
Wu W, et al., 2017 [41]	Китай	Одномоментный**	23	22	Цельная кровь, плазма (протоочная цитометрия)	Нет	Не обнаружено	CD3+CD4+ Тh-лимфоциты, CD3-CD16+CD5+ NK-клетки, TIM-3, PD-1, PD-L1, PD-L2, ИФН-γ, ФНОα, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10	
Schaefer M, et al., 2016 [42]	Германия	Одномоментный**	22	11	Сыворотка (ИФА)	Да	Не обнаружено	sICAM-1	
Becking K, et al., 2015 [43]	Нидерланды	Одномоментный**	124	640	Плазма (ИФА)	Нет данных	Не обнаружено	ФНОα, ИЛ-6, СРБ	
Manalal P, et al., 2012 [44]	США	Одномоментный**	39	55	Сыворотка (иммунофлуоресцентный анализ)	Да	Не обнаружено	IgE к аллергенам деревьев и амброзии (сероопределительный/серонегативный статус)	
Su SC, et al., 2011 [45]	Тайвань	Одномоментный**	10	18	Сыворотка (ИФА), плазма (иммуно-турбидиметрический анализ)	Нет	Не обнаружено	СРБ, ФНОα, ИЛ-6	
Hung YJ, et al., 2007 [46]	Тайвань	Одномоментный**	15	21	Сыворотка (ИФА), плазма (иммуно-турбидиметрический анализ)	Нет	Не обнаружено	СРБ, ФНОα, ИЛ-6	

Примечание: * Терапия участника на момент включения в исследование; ** В цитируемых работах дизайн не указан, определен авторами настоящего обзора. БАР — биполярное аффективное расстройство; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ — интерлейкин; ИФА — иммуноферментный анализ; ИФН-γ — интерферон гамма; ЛПНП — липопротеин низкой плотности; ЛПС — липополисахарид; РДР — рекуррентное депрессивное расстройство; СРБ — С-реактивный белок; ФНОα — фактор некроза опухоли альфа; bFGF (basic fibroblast growth factor) — основной фактор роста фибробластов; SCL (C-X motif chemokine ligand) — лиганд хемокина С-Х-С motif; CXCL (C-X-C motif chemokine ligand) — лиганд хемокина С-Х-С motif; FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов; Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — моноцитарный хемотаксический фактор 1; MDA (malondialdehyde) — малоновый диальдегид; MIF (macrophage migration inhibitory factor) — фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; MLR (monocyte-to-lymphocyte ratio) — отношение моноцитов к лимфоцитам; MPO (mean platelet volume) — средний объем тромбоцитов; NK-клетки (natural killer cells) — естественные киллеры; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) — отношение нейтрофилов к лимфоцитам; NO (nitric oxide) — оксид азота; OSE (oxidation-specific epitopes) — окислительно-специфические эпитопы; PAR (platelet-to-albumin ratio) — отношение тромбоцитов к альбумину; PCT (plateletcrit) — тромбоцит; PD-1 (programmed cell death protein 1) — белок программируемой гибели клеток 1; PDGF-β (platelet-derived growth factor beta) — тромбоцитарный фактор роста бета; PD-L (programmed death-ligand 1) — лиганд рецептора программируемой гибели клеток; PDW (platelet distribution width) — ширина распределения тромбоцитов; PI (phosphatidylinositol) — фосфатидилинозитол; PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) — отношение тромбоцитов к лимфоцитам; RDW (red cell distribution width) — ширина распределения эритроцитов; RPR (red cell distribution width-to-platelet ratio) — отношение ширины распределения эритроцитов к тромбоцитам; sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) — растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа; sIL (systemic immune-inflammation index) — системный иммуновоспалительный индекс (тромбоциты х нейтрофилы)/лимфоциты); sT2 (soluble suppression of tumorigenicity 2) — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; sTNFR (soluble tumor necrosis factor receptor) — растворимый рецептор фактора некроза опухоли; Th-лимфоциты (T-helper lymphocytes) — Т-лимфоциты хелперы; TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3) — белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина; TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) — ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд; TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) — ФНО-подобный индуктор апоптоза; VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов.

В исследовании Simeonova и соавт. [33] выявлено, что при БАР I в сравнении с БАР II выше суммарные концентрации IgM к NO-аддуктам, липополисахаридам (ЛПС) *Morganella morganii* и *Citrobacter koseri*, IgA к ЛПС *Pseudomonas putida* и *C. koseri*, а также интегральный индекс (отношение) IgM/IgA к ЛПС всех грамотрицательных бактерий. Более высокие концентрации IgM и IgA к ЛПС грамотрицательных бактерий при БАР I продемонстрированы и в третьем исследовании [34].

Биологический пол пациентов при анализе показателей иммунной системы и системного воспаления был учтен также в 3 исследованиях. В исследовании Wei и соавт. [26] показано, что у пациентов с РДР количество нейтрофилов и лимфоцитов было выше у мужчин в сравнении с женщинами. У пациентов с БАР количество нейтрофилов и лимфоцитов у мужчин также было выше, а количество тромбоцитов, напротив, было ниже, чем у женщин [26]. Lu и соавт. [35] отметили в своем исследовании, что

у пациентов с РДР и БАР во время депрессивных эпизодов концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови у мужчин была выше, чем у женщин. Vecking и соавт. [43] при сравнении мужчин с РДР и БАР, а также отдельно при сравнении женщин с РДР и БАР не выявили статистически значимых различий концентраций ФНО α , ИЛ-6 и СРБ. Сравнение значений показателей иммунной системы и системного воспаления у мужчин и женщин в этом исследовании не проводили.

У пациентов с РДР и БАР были установлены положительные связи различных показателей иммунной системы и системного воспаления с тяжестью депрессивной и тревожной симптоматики, меланхолическим подтипом депрессии, возрастом дебюта расстройства настроения и индексом массы тела (табл. 2). Также у пациентов обеих групп были определены отрицательные связи различных показателей иммунной системы и системного воспаления с имипраминовым эквивалентом и уровнем тревожной симптоматики.

Таблица 2. Связь показателей иммунной системы и системного воспаления с клиническими характеристиками депрессии при биполярном аффективном расстройстве и рекуррентном депрессивном расстройстве

Клиническая характеристика	Показатели иммунной системы и системного воспаления	
	БАР	РДР
Тяжесть депрессивной симптоматики (положительная связь)	СРБ [37], sTNFR1 [39], IgA к ЛПС <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> [33], IgM к азелаиновой и олеиновой кислотам, MDA и Pi, суммарные IgM к OSE [34], + CCL4 [25] у пациентов с РДР	—
Уровень тревоги (положительная связь)	sTNFR1, отношение sTNFR1/sTNFR2 [18]	—
Уровень тревоги (отрицательная связь)	sTNFR2 [18]	—
Выраженность гипо/маниакальной симптоматики (положительная связь)	СРБ [35]	Не определены
Возраст дебюта расстройства (отрицательная связь)	CD3+CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты [41]	Не определены
Меланхолический тип депрессии (положительная связь)	IgA к ЛПС <i>C. koseri</i> [33]	ИЛ-1 β [18], IgA к ЛПС <i>C. koseri</i> [33]
Тревожность как личностная черта (положительная связь)	sTNFR1, отношение sTNFR1/sTNFR2 [18]	—
Индекс массы тела (положительная связь)	ИЛ-1 β [25], ИЛ-5 [39], ИЛ-6 [39]	—
Имипраминовые эквиваленты (отрицательная связь)	ФНО α [25], ИЛ-9 [25], CCL4 [25], CCL5 [25]	—

Примечание: БАР — биполярное аффективное расстройство; ИЛ-1 β — интерлейкин 1 бета; ЛПС — липополисахарид; РДР — рекуррентное депрессивное расстройство; СРБ — С-реактивный белок; ФНО α — фактор некроза опухоли альфа; CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11) — лиганд хемокина C-C motif; Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин; MDA (malondialdehyde) — малоновый диальдегид; OSE (oxidation-specific epitopes) — окислительно-специфические эпитопы; Pi (phosphatidylinositol) — фосфатидилинозитол; sTNFR1 (soluble tumor necrosis factor receptor 1) — растворимый рецептор фактора некроза опухоли 1; TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3) — белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов

Впервые обобщены результаты оригинальных исследований, в которых изучали показатели иммунной системы и системного воспаления при текущей депрессии у пациентов с РДР и БАР. Данные о наиболее часто изучаемых показателях иммунной системы и системного воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α , СРБ, количество нейтрофилов) противоречивы. Различия концентраций ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-1R α , фактора роста эндотелия сосудов, количества лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов у пациентов с БАР или РДР не обнаружены ни в одном исследовании. Вместе с тем перспективными биомаркерами для дифференциальной диагностики текущего депрессивного эпизода являются хемокины (CCL3, CCL4, CCL5, CCL11), PDGF-B, ИЛ-9 (концентрации выше при БАР), а также sTNFR1 и IgG к ЛПНП (концентрации выше при РДР). В ряде исследований выявлена связь показателей иммунной системы и системного воспаления с клиническими характеристиками исследуемых расстройств настроения.

Ограничения исследования

У настоящего обзора есть несколько важных ограничений. Во-первых, широкие критерии включения привели к тому, что рассматриваемые исследования изучали различные звенья иммунитета. Поэтому, несмотря на количество включенных исследований и итоговый размер выборки, некоторые потенциально интересные показатели иммунной системы и системного воспаления изучались в небольшом количестве работ. Во-вторых, хотя во всех исследованиях к критериям невключения относились состояния, способные повлиять на концентрации показателей иммунной системы и системного воспаления, до конца исключить этот и другие вмешивающиеся факторы мы не можем ввиду того, что авторы исследований учитывали разные заболевания и по-разному их исключали (объективной осмотр, со слов пациента или по медицинской документации). В-третьих, в 14 (58%) из 24 исследований оценка показателей иммунной системы и системного воспаления выполнена на фоне фармакотерапии психического расстройства, что могло повлиять на полученные результаты [47]. В-четвертых, 17 из 143 потенциально релевантных работ не были доступны в виде полнотекстовых статей и по этой

причине не были включены в настоящий обзор. Как следствие, могли быть не учтены потенциально важные результаты о связи показателей иммунной системы и системного воспаления с депрессивным эпизодом у пациентов с РДР или БАР. В-пятых, поиск оригинальных статей произведен одним автором без изучения списка литературы включенных работ, что повышает риск пропуска релевантных исследований. В-шестых, большинство исследований, включенных в настоящий обзор, являются одномоментными, из-за чего невозможно судить о причинно-следственных связях показателей иммунной системы и системного воспаления с депрессивным эпизодом у пациентов с РДР или БАР.

Сравнения с имеющимися литературными данными

Большое количество противоречивых результатов относительно связи показателей иммунной системы и системного воспаления с текущим депрессивным эпизодом при РДР и БАР объясняется трудностями в психиатрической систематике этих расстройств. Так, оба расстройства до 1980 г. были частью маниакально-депрессивного заболевания, а сейчас рядом ученых рассматриваются как две крайности одного биполярного спектра [48, 49]. В связи с этим представляется логичным, что между РДР и БАР больше общих черт, нежели отличий. Тем не менее даже незначительные отличия могут быть важны для дифференциальной диагностики этих состояний. Ниже приводим имеющиеся данные о показателях иммунной системы и системного воспаления, которые являются наиболее перспективными с точки зрения дифференциальной диагностики РДР и БАР по результатам данного обзора.

В связи с БАР ранее чаще всего изучали изменения концентраций различных цитокинов, однако связь хемокинов с этим расстройством также была подтверждена результатами систематических обзоров Stuart и соавт. [50] и Misiak и соавт. [51]. Хемокины представляют собой семейство цитокинов, которые способны индуцировать направленную миграцию (хемотаксис), в частности, к участкам воспаления. Все хемокины взаимодействуют с трансмембранными рецепторами, связанными с G-белком, которые экспрессируются, помимо прочего, и в сосудистой сети гематоэнцефалического барьера [52]. Связь хемокинов

с психическими расстройствами опосредована их нейромодуляторными и нейромедиатороподобными эффектами, а также регуляцией нейрогенеза [50, 51]. При этом воздействие хемокинов на мозг является сложным, поскольку эти белки обладают как нейропротекторными, так и нейротоксическими свойствами [53]. Таким образом, понимание роли хемокинов в патогенезе БАП может открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию воспалительных процессов и иммунной регуляции.

PDGF-B — фактор роста, аккумулируемый в гранулах тромбоцитов и высвобождаемый при их активации, участвует в формировании кровеносных сосудов, пролиферации и миграции мезенхимальных клеток [54]. Показано, что PDGF-опосредованная передача сигналов регулирует различные функции головного мозга, включая нейрогенез [55, 56]. Известно также, что PDGF-BB ингибирует опосредуемый N-метил-D-аспартатным рецептором (NMDAR) компонент возбуждающих синаптических токов [57, 58], а глутаматергическая нейротрансмиссия через NMDAR играет роль в патофизиологии РДР и БАП [58, 59]. Idemoto и соавт. [58] предположили, что PDGF-BB может участвовать в развитии функциональных нарушений NMDAR при расстройствах настроения и может опосредовать патофизиологические различия между РДР и БАП. Было обнаружено, что концентрации PDGF-BB в сыворотке крови в группе РДР были значительно ниже как в депрессивную фазу, так и в состоянии эутимии, чем в группах БАП и здорового контроля. Эти результаты свидетельствуют о том, что сывороточный PDGF-BB может быть потенциальным биомаркером для дифференциальной диагностики БАП и РДР. Авторы предполагают, что снижение концентрации PDGF-BB в сыворотке крови при РДР может быть связано со снижением нейропротекторной активности PDGF-BB и активацией NMDAR-опосредованной эксайтотоксичности в головном мозге [58]. В ряде исследований обнаружена связь концентрации PDGF-BB с микроструктурой белого вещества головного мозга у пациентов с депрессией [25, 60, 61]. Кроме того, Benedetti и соавт. [60] показали, что концентрации цитокинов и PDGF-BB обратно пропорциональны целостности миелиновых оболочек при демиелинизации [60]. Как известно, нарушение структуры белого вещества связано с риском развития расстройства, неблагоприятным детским опытом, аффективными фазами и когнитивными нарушениями

при БАП [25, 62, 63], а также с длительностью расстройства, резистентностью к лечению и тяжестью депрессии при РДР [25, 64, 65].

ИЛ-9 является плейотропным цитокином, продуцируемым в основном Т-хелперами 2-го типа, а также Т-хелперами 17 (Th17), регуляторными Т-клетками (Treg) и субпопуляцией Т-хелперов, секретирующей ИЛ-9 (Th9) [54]. Этот цитокин обеспечивает выживание и вызывает активацию тучных и эпителиальных клеток, В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов [54]. ИЛ-9 может способствовать развитию воспалительных заболеваний и является ключевой молекулой дифференцировки Th17 и регуляции функции Treg [66]. Патофизиологическая роль ИЛ-9 при депрессии может опосредоваться в том числе через глутаматергическую трансмиссию. Так, Th17 посредством ИЛ-17 снижают экспрессию переносчиков глутамата [67], при этом в недавнем исследовании Poletti и соавт. показали положительную корреляцию концентраций ИЛ-9 и глутамата в головном мозге у пациентов с БАП [53]. В этом исследовании также обнаружено, что ИЛ-1 β и CCL5 были связаны с более высокими концентрациями мио-инозитола и N-ацетиласпартата в передней поясной коре соответственно [53]. Таким образом, влияние цитокинов, включая ИЛ-1 β и ИЛ-9, на патогенез БАП может быть опосредовано их вовлеченностью в процессы нейровоспаления, влиянием на нейропластичность и метаболические процессы головного мозга, участием в нейротрансмиссии и процессах нейродегенерации.

Высокая концентрация ФНО α у больных РДР была подтверждена в нескольких метаанализах [68–70] и обзоре обзоров (umbrella review) [71]. ФНО α является молекулой врожденной иммунной системы и в основном вырабатывается макрофагами, естественными киллерами и Т-лимфоцитами [54]. ФНО существует в виде трансмембранной и растворимой форм, которые функционируют посредством связывания с рецепторами фактора некроза опухоли 1 и 2 (TNFR1, TNFR2) [72]. TNFR1 экспрессируется во всех тканях человека, тогда как TNFR2 экспрессируется в основном в иммунных и эндотелиальных клетках, а также нейронах [73]. И трансмембранный, и растворимый ФНО активируют TNFR1, в результате чего внеклеточный домен TNFR1 подвергается протеолизу и высвобождается в кровотоке в виде sTNFR1 [72, 74]. Выработка и активность

ФНОα контролируются с помощью регуляции экспрессии гена ФНО, а также посредством регулируемого выделения ФНО и его рецепторов в ответ на различные агонисты [75]. Ранее высказывалось предположение, что растворимые рецепторы цитокинов могут лучше отражать активность рассматриваемых цитокинов, поскольку они имеют длительный период полураспада, более стабильны в измерениях и обнаруживаются в плазме даже при неопределяемых концентрациях цитокинов [76, 77]. Следовательно, вполне возможно, что sTNFR1 может отражать интенсивность воспаления в организме [78, 79]. Периферические концентрации sTNFR1 и sTNFR2 изучались при различных психических расстройствах, но данные о том, как именно sTNFR1 участвует в развитии РДР, противоречивы. Предполагается, что нейрональный TNFR1 способствует нейровоспалению и демиелинизации, а также задействован в повреждении аксонов, потере олигодендроцитов и индукции аутофагии глиальных клеток путем усиления окислительного стресса нейронов [80].

Повышенная концентрация IgG к окисленным ЛПНП при РДР указывает на аутоиммунные реакции организма, связанные с системным воспалением — известным механизмом патогенеза депрессии [33]. Аутоиммунные реакции IgG на окисленные ЛПНП у пациентов с РДР ассоциируются с нарушением в направленных на липиды механизмах антиоксидантной защиты и репарации [34]. Это обусловлено окислительным стрессом и хроническими воспалительными процессами [34]. Подобная связь также представляет особый интерес, поскольку концентрации IgG к окисленным ЛПНП напрямую связаны с развитием ишемической болезни сердца, в то время как последнее заболевание часто сочетается как с РДР, так и с БАР [33, 81].

Перспективные направления исследований

Дальнейшие исследования показателей иммунной системы и системного воспаления для дифференциальной диагностики РДР и БАР открывают перспективные направления для научного сообщества. Эти направления могут включать в себя:

- *переход от изучения отдельных показателей иммунной системы и системного воспаления к иммунопрофилированию (immunoprofiling) для*

определения комплексных изменений концентраций цитокинов, включая хемокины, иммуноглобулинов, субпопуляций лимфоцитов и других показателей периферической крови или иных биологических сред. Иммунопрофилирование необходимо для получения широкой картины иммунного ответа и может использоваться для идентификации специфических иммунных профилей, ассоциированных с РДР и БАР;

- *проспективные исследования, необходимые для лучшего понимания динамики показателей иммунной системы и системного воспаления и их связи с патогенезом, течением и прогнозом РДР и БАР. Это позволит отслеживать изменения в иммунном статусе в зависимости от фазы расстройства и эффективности терапии;*
- *изучение расстройств настроения вне дихотомии униполярные-биполярные. Учитывая, что концентрации значительного числа показателей иммунной системы и системного воспаления среди пациентов с РДР и БАР повышены одинаково в депрессивный эпизод, акцент следует сделать на отдельные клинические признаки, такие как ранняя манифестация, высокая рекуррентность аффективных эпизодов, подпороговые гипоманиакальные и смешанные симптомы, а также отягощенный семейный анамнез и ответ на терапию;*
- *разработку новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунной системы, для понимания роли показателей иммунной системы и системного воспаления в патогенезе РДР и БАР. Например, препараты, целью которых являются конкретные хемокины или их рецепторы, могут стать перспективным направлением в лечении расстройств настроения;*
- *тесное междисциплинарное сотрудничество между иммунологами, психиатрами, нейробиологами, необходимое для прогресса в понимании роли иммунной системы в развитии и течении расстройств настроения. Оно важно для интеграции данных из различных областей с целью создания целостной картины патогенеза РДР и БАР.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего обзора предметного поля подтверждают сложность и многоаспектность взаимосвязи

между иммунной системой и расстройствами настроения. Полученные данные указывают на возможное различие показателей иммунной системы и системного воспаления у пациентов с текущим депрессивным эпизодом при РДР и БАР, в особенности хемокинов, PDGF-В, ИЛ-9, sTNFR1 и IgG к ЛПНП. Изучение роли данных маркеров в развитии расстройств настроения может иметь важное значение для понимания патофизиологии этих состояний и разработки более целенаправленных терапевтических стратегий. Вместе с тем были идентифицированы показатели иммунной системы и системного воспаления, в том числе ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α , СРБ, значения которых не различались между пациентами с РДР и БАР. При этом только в ограниченном количестве исследований учитывались такие факторы, как тип БАР и пол пациентов, что может влиять на интерпретацию полученных результатов. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязей параметров иммунной системы с расстройствами настроения.

История публикации

Рукопись поступила: 08.05.2024

Рукопись принята: 21.11.2024

Опубликована онлайн: 13.12.2024

Вклад авторов: Анастасия Касьянова — концептуализация, управление данными, формальный анализ, методология, исследование, администрирование проекта, написание оригинального текста статьи. Полина Соболевская — формальный анализ, методология, исследование, написание оригинального текста статьи. Олег Лиманкин — рецензирование, редактирование. Наталия Петрова — концептуализация, привлечение финансирования, общее руководство (супервизия), рецензирование, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00166.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Касьянова А.А., Соболевская П.А., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления у пациентов с депрессивным эпизодом при биполярном аффективном и рекуррентном депрессивном расстройствах: обзор предметного поля // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. СР15543. doi: 10.17816/CP15543

Сведения об авторах

***Анастасия Александровна Касьянова**, младший научный сотрудник Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-Library SPIN-код: 1814-4315, Scopus Author ID: 57555016600, Researcher ID: KII-5878-2024, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8467-5368>
E-mail: aa.kasyanova@yandex.ru

Полина Анатольевна Соболевская, научный сотрудник Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-Library SPIN-код: 7115-2182, Scopus Author ID: 57196354667, Researcher ID: JJF-0047-2023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0807-1538>

Олег Васильевич Лиманкин, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»; профессор кафедры психотерапии, сексологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 5228-1344, Scopus Author ID: 49863908800, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Наталия Николаевна Петрова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-Library SPIN-код: 3341-2372, Scopus Author ID: 57200802997, Researcher ID: AAY-5832-2020, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991;35(4):298–306. doi: 10.1016/0306-9877(91)90272-z
2. Maes M, Meltzer HY, Buckley P, et al. Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244(6):325–329. doi: 10.1007/BF02190412
3. Klyushnik TP, Sarmanova ZV, Subbotskaya NV, et al. [Systemic immune responses in endogenous depression]. *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. 2015;(5):85–91. Russian. doi: 10.24411/1560-957X-2015-1%25x
4. Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151–171. doi: 10.1111/ejn.14720
5. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major

- depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001
6. Majorova MA, Petrova NN, Stroev Jul, et al. Interrelation of autoimmune process, endocrine disorders and depression. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva*. 2020;(1):8–19. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2020-1-8-19
 7. Richards EM, Zanotti-Fregonara P, Fujita M, et al. PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):57. doi: 10.1186/s13550-018-0401-9
 8. Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. 2005;19(3):S174–178. doi: 10.1097/01.aids.0000192087.64432.ae
 9. Friebe A, Horn M, Schmidt F, et al. Dose-dependent development of depressive symptoms during adjuvant interferon- α treatment of patients with malignant melanoma. *Psychosomatics*. 2010;51(6):466–473. doi: 10.1176/appi.psy.51.6.466
 10. Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(7):732–742. doi: 10.2174/1570159x14666151208113700
 11. Halbreich U. Major depression is not a diagnosis, it is a departure point to differential diagnosis — clinical and hormonal considerations (a commentary and elaboration on Antonejevic's paper). *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(1):16–22; author reply 23–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.004
 12. Baldessarini RJ, Vázquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord*. 2020;8(1):1. doi: 10.1186/s40345-019-0160-1
 13. O'Donovan C, Alda M. Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:500. doi: 10.3389/fpsy.2020.00500
 14. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1023–1026. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070826
 15. Liebers DT, Pirooznia M, Ganna A, et al. Discriminating bipolar depression from major depressive disorder with polygenic risk scores. *Psychol Med*. 2021;51(9):1451–1458. doi: 10.1017/S003329172000015X
 16. Lin S, Zhang C, Zhang Y, et al. Shared and specific neurobiology in bipolar disorder and unipolar disorder: Evidence based on the connectome gradient and a transcriptome-connectome association study. *J Affect Disord*. 2023;341:304–312. doi: 10.1016/j.jad.2023.08.139
 17. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60989-7
 18. Brunoni AR, Supasitthumrong T, Teixeira AL, et al. Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2020;262:8–15. doi: 10.1016/j.jad.2019.10.037
 19. Aronica R, Enrico P, Squarcina L, et al. Association between diffusion tensor imaging, inflammation and immunological alterations in unipolar and bipolar depression: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;143:104922. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104922
 20. Mao R, Zhang C, Chen J, et al. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2018;237:65–72. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.115
 21. Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord*. 2003;73(1–2):1–5. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00390-7
 22. Benazzi F. The relationship of major depressive disorder to bipolar disorder: continuous or discontinuous? *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(6):462–470. doi: 10.1007/s11920-005-0068-6
 23. Sowa-Kućma M, Styczeń K, Siwek M, et al. Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:372–383. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.024
 24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):467–473. doi: 10.7326/M18-0850
 25. Comai S, Melloni E, Lorenzi C, et al. Selective association of cytokine levels and kynurenine/tryptophan ratio with alterations in white matter microstructure in bipolar but not in unipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;55:96–109. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.11.003
 26. 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
 27. 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
 28. Caldirola D, Daccò S, Cuniberti F, et al. Elevated C-reactive protein levels across diagnoses: the first comparison among inpatients with major depressive disorder, bipolar disorder, or obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res*. 2021;150:110604. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110604
 29. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: a quest for biological markers. *J Clin Med*. 2021;10(9):1924. doi: 10.3390/jcm10091924
 30. Huang KL, Chen MH, Hsu JW, et al. Using classification and regression tree modeling to investigate appetite hormones and proinflammatory cytokines as biomarkers to differentiate bipolar I depression from major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2022;27(4):450–456. doi: 10.1017/S109285292100016X
 31. Karadağ H, Saygılı G, Yüksel R, et al. Serum TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK), TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels in patients with bipolar depression, major depression and a healthy control group. *Psychiatr Danub*. 2021;33(3):314–319. doi: 10.24869/psyd.2021.314

32. Poletti S, Vai B, Mazza MG, et al. A peripheral inflammatory signature discriminates bipolar from unipolar depression: A machine learning approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110136. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110136
33. Simeonova D, Stoyanov D, Leunis JC, et al. Increased serum immunoglobulin responses to gut commensal gram-negative bacteria in unipolar major depression and bipolar disorder type 1, especially when melancholia is present. *Neurotox Res*. 2020;37(2):338–348. doi: 10.1007/s12640-019-00126-7
34. Simeonova D, Stoyanov D, Leunis JC, et al. Construction of a nitro-oxidative stress-driven, mechanistic model of mood disorders: A nomothetic network approach. *Nitric Oxide*. 2021;106:45–54. doi: 10.1016/j.niox.2020.11.001
35. Lu YR, Rao YB, Mou YJ, et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14419. doi: 10.1097/MD.00000000000014419
36. 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.genhosppsych.2019.02.003
37. Chang HH, Wang TY, Lee IH, et al. C-reactive protein: a differential biomarker for major depressive disorder and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18(1):63–70. doi: 10.3109/15622975.2016.1155746
38. Hage B, Britton B, Daniels D, et al. Low cardiac vagal tone index by heart rate variability differentiates bipolar from major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(5):359–367. doi: 10.1080/15622975.2017.1376113
39. Park M, Newman LE, Gold PW, et al. Change in cytokine levels is not associated with rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res*. 2017;84:113–118. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.025
40. Ren J, Zhao G, Sun X, et al. Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled LC-MS/MS and bioinformatics analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;86:17–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.005
41. Wu W, Zheng YL, Tian LP, et al. Circulating T lymphocyte subsets, cytokines, and immune checkpoint inhibitors in patients with bipolar II or major depression: a preliminary study. *Sci Rep*. 2017;7:40530. doi: 10.1038/srep40530
42. Schaefer M, Sarkar S, Schwarz M, et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 in patients with unipolar or bipolar affective disorders: results from a pilot trial. *Neuropsychobiology*. 2016;74(1):8–14. doi: 10.1159/000446919
43. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, et al. Disturbances in hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunological activity differentiating between unipolar and bipolar depressive episodes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133898. doi: 10.1371/journal.pone.0133898
44. Manalai P, Hamilton RG, Langenberg P, et al. Pollen-specific immunoglobulin E positivity is associated with worsening of depression scores in bipolar disorder patients during high pollen season. *Bipolar Disord*. 2012;14(1):90–98. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.00983.x
45. Su SC, Sun MT, Wen MJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor, adiponectin, and proinflammatory markers in various subtypes of depression in young men. *Int J Psychiatry Med*. 2011;42(3):211–226. doi: 10.2190/PM.42.3.a
46. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(5):784–789. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02963.x
47. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
48. Ghaemi SN, Dalley S. The bipolar spectrum: conceptions and misconceptions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(4):314–324. doi: 10.1177/0004867413504830
49. Ghaemi SN, Angst J, Vohringer PA, et al. Clinical research diagnostic criteria for bipolar illness (CRDC-BP): rationale and validity. *Int J Bipolar Disord*. 2022;10(1):23. doi: 10.1186/s40345-022-00267-3
50. Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;42:93–115. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.001
51. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, et al. Chemokine alterations in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:870–877. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.013
52. Williams JL, Holman DW, Klein RS. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:154. doi: 10.3389/fncel.2014.00154
53. Poletti S, Mazza MG, Vai B, et al. Proinflammatory Cytokines Predict Brain Metabolite Concentrations in the Anterior Cingulate Cortex of Patients With Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:590095. doi: 10.3389/fpsy.2020.590095
54. Abbas AK, Lichtman AH, Pylori S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. 6th edition. Amsterdam: Elsevier; 2019.
55. Zachrisson O, Zhao M, Andersson A, et al. Restorative effects of platelet derived growth factor-BB in rodent models of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2011;1(1):49–63. doi: 10.3233/JPD-2011-0003
56. Li HH, Liu Y, Chen HS, et al. PDGF-BB-Dependent Neurogenesis Buffers Depressive-Like Behaviors by Inhibition of GABAergic Projection from Medial Septum to Dentate Gyrus. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(22):e2301110. doi: 10.1002/adv.202301110
57. Lei S, Lu WY, Xiong ZG, et al. Platelet-derived growth factor receptor-induced feed-forward inhibition of excitatory transmission between hippocampal pyramidal neurons. *J Biol Chem*. 1999;274(43):30617–30623. doi: 10.1074/jbc.274.43.30617
58. Idemoto K, Ishima T, Niitsu T, et al. Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2021;134:48–56. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.051
59. Ghasemi M, Phillips C, Trillo L, et al. The role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of mood

- disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;47:336–358. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.017
60. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, et al. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 2016;202:1–9. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.047
61. Poletti S, de Wit H, Mazza E, et al. Th17 cells correlate positively to the structural and functional integrity of the brain in bipolar depression and healthy controls. *Brain Behav Immun.* 2017;61:317–325. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.020
62. Benedetti F, Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22(6):338–341. doi: 10.1097/HRP.000000000000007
63. Poletti S, Bollettini I, Mazza E, et al. Cognitive performances associate with measures of white matter integrity in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015;174:342–352. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.030
64. Cole J, Chaddock CA, Farmer AE, et al. White matter abnormalities and illness severity in major depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2012;201(1):33–39. doi: 10.1192/bjp.bp.111.100594
65. de Diego-Adeliño J, Pires P, Gómez-Ansón B, et al. Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychol Med.* 2014;44(6):1171–1182. doi: 10.1017/S003329171300158X
66. Nowak EC, Weaver CT, Turner H, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med.* 2009;206(8):1653–1660. doi: 10.1084/jem.20090246
67. Kostic M, Zivkovic N, Cvetanovic A, et al. IL-17 signaling in astrocytes promotes glutamate excitotoxicity: Indications for the link between inflammatory and neurodegenerative events in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;11:12–17. doi: 10.1016/j.msard.2016.11.006
68. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH, et al. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88:547–558. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.039
69. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446–457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
70. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
71. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):152. doi: 10.1038/s41398-020-0835-5
72. Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-111. doi: 10.12688/f1000research.17023.1
73. Heir R, Stellwagen D. TNF-Mediated Homeostatic Synaptic Plasticity: From in vitro to in vivo Models. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:565841. doi: 10.3389/fncel.2020.565841
74. Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C, et al. Soluble forms of tumor necrosis factor receptors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO J.* 1990;9(10):3269–3278. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb07526.x
75. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015;302:2–22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
76. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, et al. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol.* 1995;54(1):1–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.1995.tb01618.x
77. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(2):139–143. doi: 10.1007/s00406-010-0116-z
78. Cetin T, Guloksuz S, Cetin EA, et al. Plasma concentrations of soluble cytokine receptors in euthymic bipolar patients with and without subsyndromal symptoms. *BMC Psychiatry.* 2012;12:158. doi: 10.1186/1471-244X-12-158
79. Goh XX, Tang PY, Tee SF. Meta-analysis of soluble tumour necrosis factor receptors in severe mental illnesses. *J Psychiatr Res.* 2023;165:180–190. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.07.014
80. Papazian I, Tsoukala E, Boutou A, et al. Fundamentally different roles of neuronal TNF receptors in CNS pathology: TNFR1 and IKK β promote microglial responses and tissue injury in demyelination while TNFR2 protects against excitotoxicity in mice. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):222. doi: 10.1186/s12974-021-02200-4
81. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *J Affect Disord.* 2010;125(1–3):287–294. doi: 10.1016/j.jad.2009.12.014

Психическое здоровье беженцев и насильно перемещенных лиц: нарративный обзор литературы

The mental health of refugees and forcibly displaced people: a narrative review

doi: 10.17816/CP15552

Обзор

Samvel Sukiasyan^{1,2}

¹ The Center for Psychosocial Regulation, Yerevan, Armenia

² Khachatur Abovyan Armenian State Pedagogical University, Yerevan, Armenia

Самвел Сукиасян^{1,2}

¹ Центр психосоциального регулирования, Ереван, Армения

² Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна, Ереван, Армения

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the pressing global issues today is the matter of refugees and forcibly displaced people migration. Refugee or forcibly displaced status has a significant impact on a person's mental health, with a high risk of developing depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and psychotic disorders.

AIM: To conduct a literature review and evaluate the mental health status of refugees and forcibly displaced people due to military action.

METHODS: The search of literature was conducted without any restrictions on the publication date, with a focus on articles from the past two decades. The search was conducted in the Google Scholar and PubMed databases using the following keywords and phrases: "migration", "migrants", "refugees", "forcibly displaced people", "mental health", "mental disorder", "psychiatric disorders". This analysis included studies that discussed and evaluated the social, psychological, and clinical aspects of migration. The review included original research and meta-analyses published in English, Russian, and Spanish. Descriptive analysis was applied to summarize the results.

RESULTS: The literature review showed that global migration levels have reached a high point, and this trend continues due to the existing geopolitical conditions. Even limited and difficult-to-compare epidemiological data demonstrate that more than a quarter of migrants suffer from mental disorders. These primarily include depression, anxiety, and post-traumatic stress disorders. Apart from creating and exacerbating problems for the refugees and forcibly displaced people themselves, they also pose serious challenges to the social services and healthcare systems of refugee-hosting countries. The literature review demonstrated that forced displacement plays a role in the development of mental disorders, and also emphasizes the significance of several associated factors.

CONCLUSION: This review emphasizes the urgent need for standardizing screening methods for refugees and forcibly displaced people, creating unified approaches to diagnostic evaluation, as well as specialized training for mental health professionals. Large-scale programs are needed to support and implement sustainable global mental health measures in the countries affected by hostilities.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Одной из глобальных проблем современности является вопрос миграции беженцев и насильно перемещенных лиц. Статус беженца или насильно перемещенного лица оказывает значительное влияние

на психическое здоровье человека, что сопровождается высоким риском развития депрессий, тревоги, посттравматических стрессовых и психотических расстройств.

ЦЕЛЬ: Провести обзор имеющейся литературы и изучить состояние психического здоровья беженцев и насильно перемещенных лиц в результате боевых действий.

МЕТОДЫ: Проведен поиск литературы без ограничения по дате публикации с акцентом на работы последних двух десятилетий. Поиск осуществлялся в базе данных Google Scholar и PubMed, по ключевым словам и словосочетаниям «миграция» (migration), «мигранты» (migrants), «беженцы» (refugees), «насильно перемещенные лица» (forcibly displaced persons), «психическое здоровье» (mental health), «психическое расстройство» (mental disorder), «психиатрические расстройства» (psychiatric disorders). Исследования включались в анализ, если в них обсуждались и оценивались социальные, психологические и клинические аспекты миграции. В обзор включались оригинальные исследования и метааналитические обзорные статьи на английском, русском и испанском языках. Для обобщения результатов применялся метод описательного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Обзор литературы показал, что уровень миграции по всему миру достиг высокой планки, и тенденция к росту сохраняется из-за сложившихся геополитических условий. Даже фрагментарные и трудно сопоставимые эпидемиологические данные показывают, что более четверти мигрантов имеют психические расстройства. Прежде всего, это депрессивные, тревожные и посттравматические стрессовые расстройства. Они создают и усугубляют проблемы не только у самих беженцев и насильно перемещенных лиц, но ставят серьезные задачи перед социальными службами и системой здравоохранения принимающих сторон. Анализ литературы демонстрирует, что вынужденное переселение является патогенетическим фактором в развитии психической патологии, а также подчеркивает значимость ряда сопутствующих факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Настоящий обзор подчеркивает насущную необходимость унификации методов обследования беженцев и насильно перемещенных лиц, создания единых подходов к обследованию и специальной подготовке специалистов сферы психического здоровья. Необходимы масштабные программы для поддержки и внедрения устойчивых глобальных мер в области психического здоровья в странах, пострадавших от военных действий.

Keywords: *refugees; forcibly displaced people; migrants; social and psychological issues; mental disorders*

Ключевые слова: *беженцы; насильно перемещенные лица; мигранты; социально-психологические проблемы; психические расстройства*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из глобальных и острейших проблем, стоящих перед мировым сообществом в начале третьего тысячелетия, является проблема миграции, затрагивающая беженцев и насильно перемещенных лиц (НПЛ). Деструктивные тенденции развития современного мира, политическая нестабильность, экономические кризисы, многочисленные локальные войны и боевые действия, изменения климата и экологические катаклизмы придают проблеме миграции особую актуальность. Множество трагических событий в прошлом приводили к появлению беженцев: малые и большие

войны, включая две мировые войны, эпидемии, нашествия кочевых и варварских племен. Военные конфликты, климатические катаклизмы и сегодня становятся причиной массового перемещения людей, которые испытывают тяжелейшие психологические травмы и стрессы при переселении в принимающие страны.

Постсоветское пространство, образованное после распада Советского Союза в 1991 году, характеризуется сложными взаимосвязями между миграцией и вынужденным перемещением. Межэтнические столкновения и национально-освободительные движения в Центральной Азии и на Южном Кавказе в первой

половине 1990-х годов провоцировали многотысячные потоки беженцев и перемещенных лиц из Сумгаита, Баку, Нагорного Карабаха, Абхазии, Южной Осетии, Чечни, Таджикистана, Приднестровья [1]. Эти процессы способствовали появлению новой категории беженцев — вынужденных переселенцев. Именно эта категория лиц, возникшая в Армении в результате массового насильственного переселения армян из Нагорного Карабаха после длительной блокады и военной агрессии со стороны Азербайджана, поставила перед службой психического здоровья страны задачу оказать специализированную помощь нуждающимся переселенцам и изучить состояние их психического здоровья. Но сам феномен подобного массового переселения поставил задачу изучить явление миграции в психолого-психиатрическом аспекте в более глобальном аспекте.

Изучение феномена миграции имеет два аспекта. Первый аспект — миграция как особый процесс (это задача социологии, истории, экономических наук, демографии и т.д.). Второй аспект — миграция как один из факторов, оказывающих влияние на соматическое и психическое здоровье людей (является компетенцией социальных и здравоохранительных служб, в том числе психологии и психиатрии).

До сих пор нет консенсуса в определении понятия «миграция». Только российскими исследователями предложено свыше 30 определений этого понятия. Сохраняя общепонятный смысл данного феномена, каждый автор дает свою трактовку понятия «миграция», расширяя или сужая его.

В.И. Переведенцев [2] представляет миграцию широких масс людей в широком смысле и понимает ее в виде «совокупности разных перемещений граждан в пространстве»; в узком она для него представляет «совокупность переселений граждан по территории, напрямую связанных с переменой постоянного места жительства на относительно длительный срок». Примерно так же миграцию в узком смысле понимает А.Б. Барихин: «Перемещение людей, связанное, преимущественным образом, с изменением места жительства и места работы» [3].

Довольно широкое толкование миграции дает О.Д. Воробьева [4]. Она рассматривает ее как «любое

территориальное перемещение населения, связанное с пересечением как внешних, так и внутренних границ административно-территориальных образований с целью перемены постоянного места жительства или временного пребывания на территории для осуществления учебы или трудовой деятельности независимо от того, под преобладающим воздействием каких факторов оно происходит — притягивающих или выталкивающих».

С.Г. Трифонов трактует миграцию как «сложный процесс, который отличается своеобразием и зависимостью от разнообразных детерминантов (социальные, политические, экономические, культурные, идеологические и другие) и связан с добровольным либо вынужденным перемещением, вне зависимости от пересечения внутренних либо внешних границ административно-территориальных образований, вне зависимости от периода пребывания, посредством разных видов транспорта, которое осуществляется с разными целями» [5].

Д.В. Слободчикова и др. [6] определяют миграцию как «социально-экономический процесс, при котором субъект миграции перемещается с определенной целью через границы территориальных образований, независимо от продолжительности и регулярности, вызванный влиянием разнообразных условий и факторов, как правило, религиозных, экономических, политических, общественных или военных».

Наиболее точным представляется определение Т.Н. Юдиной [7]. Согласно ее подходу, «миграция — это процесс перемещения населения через внутригосударственные границы административно-территориальных образований и государственные границы, который обусловлен изменением места жительства, трудоустройства, учебы, гражданства и иными причинами».

Международная организация по миграции дает следующую формулировку: «Миграция представляет собой процесс передвижения через международную границу или в пределах государства. Миграция охватывает любой вид перемещений, вне зависимости от их длительности, причин и состава»¹. Перемещение лиц независимо от его формы, мотивов и сроков с территории одного государства на территорию

¹ Поощрение и защита прав человека, включая пути и способы поощрения прав человека-мигранта: доклад Генерального секретаря ООН от 9 августа 2013 г. А 68/292. Доступен по ссылке: <https://documents.un.org/doc/undoc/gen/n13/422/65/pdf/n1342265.pdf> (дата обращения: 08.03.2020).

другого, влекущее изменение их правового статуса, регулирование которого с момента пересечения данными лицами границы осуществляется законодательством принимающего государства, а также международно-правовыми документами, разрабатываемыми международными организациями, занимающимися проблемами миграции, А.В. Похлебаева определяет как международную миграцию [8].

Понимание сущности этого феномена, сложность определения и его многогранность преодолеваются классификацией всех видов миграции. А.В. Похлебаева предлагает опираться на следующие критерии: правовые (законная и незаконная), территориальные (международная и внутренняя), мотивационные (добровольная [трудовая — экономическая, профессиональная, воссоединение с семьей] и вынужденная [беженцы и перемещенные лица]), сроки (постоянная и сезонная), цели (поиск убежища, получение статуса беженца, воссоединение с семьей, «утечка умов», учебная и трудовая миграция) [8].

В контексте настоящего исследования актуальными являются международная и вынужденная миграции. Первая определяется фактом пересечения государственной границы и регулирования передвижения через границу и последующего пребывания на территории страны законодательством принимающего государства и нормами международного права. Вынужденная миграция имеет причиной различные стрессовые факторы: гражданские войны, межнациональные конфликты, преследование по политическим или этническим мотивам, угрозу физического уничтожения, стихийные бедствия и пр. К вынужденным относят такие категории мигрантов, как беженцы и перемещенные лица [8]. Среди перемещенных лиц выделяют внутренне перемещенных и внешне перемещенных. Первая категория — это лица, которые были перемещены в пределах своего государства в результате чрезвычайных ситуаций, вооруженных конфликтов; их иногда называют внутренними беженцами. Вторая категория — лица, которые были

высланы из страны своего гражданства в силу определенных причин (беженцы *de facto*) [9].

Организация Объединенных Наций (ООН) определяет беженца как человека, который «из-за вполне обоснованного опасения подвергнуться преследованию по признакам расы, религии, национальности, принадлежности к определенной социальной группе или политическим убеждениям находится за пределами страны своего гражданства и не может или, вследствие такого страха, не желает воспользоваться защитой этой страны; или кто, не имеющий гражданства и находящийся за пределами страны своего прежнего обычного проживания в результате таких событий, не может или, вследствие такого страха, не желает возвращаться в нее»².

Согласно статье 1 Конвенции о статусе беженцев 1951 года, беженцем является лицо, которое «в силу вполне обоснованных опасений стать жертвой преследований по признаку расы, вероисповедания, гражданства, принадлежности к определенной социальной группе или политических убеждений находится вне страны своей гражданской принадлежности и не может пользоваться защитой этой страны или не желает пользоваться такой защитой вследствие таких опасений; или, не имея определенного гражданства и находясь вне страны своего прежнего обычного местожительства в результате подобных событий, не может или не желает вернуться в нее вследствие таких опасений»³.

В результате современных геополитических тенденций процесс миграции приобретает все более кризисный характер и создает серьезные гуманитарные, социальные, здравоохранные и другие проблемы. Человек покидает свое постоянное место проживания, когда его личная неприкосновенность оказывается под угрозой, и он бежит туда, где по его ожиданиям условия будут лучше [10]. Однако для многих перемещенных лиц миграция означает просто переход из одной бедной и уязвимой ситуации в другие аналогичные обстоятельства.

² Статус Управления Верховного комиссара Организации Объединенных Наций по делам беженцев, принятый резолюцией 428 (V) Генеральной Ассамблеи от 14 декабря 1950 года.

Доступен по ссылке: <https://www.unhcr.org/publications/statute-office-united-nations-high-commissioner-refugees>

³ Конвенция о статусе беженцев. Принята 28 июля 1951 года Конференцией полномочных представителей по вопросу о статусе беженцев и апатридов, созванной в соответствии с резолюцией 429 (V) Генеральной Ассамблеи от 14 декабря 1950 года. Статья 1 — «Определение понятия „беженец“», А2.

Доступна по ссылке: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/convention-relating-status-refugees>

Вынужденно перемещенные лица спасаются от насилия. Именно эта группа населения наиболее подвержена риску психических расстройств [11–13]. Психическое здоровье беженцев — это вызов для современной психиатрии [14], и этот вызов, как было отмечено на 25-м Европейском конгрессе психиатрии, будет способствовать росту потребности в психиатрической помощи среди лиц, спасающихся от войн и преследований [15].

В исследовании León-Giraldo и соавт. [16], проведенном в Колумбии (в одной из стран с самым высоким уровнем внутреннего перемещения в результате вооруженных конфликтов), показано, что жители территорий, являющихся местом действия активных вооруженных конфликтов, наиболее подвержены психическим расстройствам, особенно лица в возрасте 18–44 лет, женщины, городское население, лица с дошкольным и начальным уровнем образования. Они постоянно подвергаются угрозам и агрессии, сталкиваются с нарушениями их основных прав, часто подвергаются стигматизации из-за их состояния, что служит стрессовым фактором, который еще более действует на их психическое состояние [17].

Kuwert и соавт. [18], оценивая фактор перемещения беженцев в зонах конфликтов (в Европе), отмечают, что сам факт перемещения в значительной степени определяет снижение общего уровня удовлетворенности жизнью и возможное начало тревожных и депрессивных расстройств. Этому способствует также принудительное разлучение с «основными сетями первичной поддержки», например с друзьями, семьей [19]. Кроме того, у этих лиц имеются, как правило, ограничения к доступу к медицинским услугам. Все эти ограничения препятствуют восстановлению после травматических событий и создают порочный круг, который еще больше нарушает их права, физическое и психическое здоровье [19]. Перемещение больших масс людей создает значительные социальные и экономические проблемы и сбои в работе принимающих общин. Однако не исключается и позитивный вклад беженцев в долгосрочной перспективе [20].

Каждый день почти 34 тыс. человек становятся вынужденными переселенцами в результате войн, конфликтов и катастроф [21]. Более половины из них

моложе 18 лет [21]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)⁴, в 2022 году во всем мире на положении переселенцев находился каждый восьмой житель планеты (почти 1 млрд людей). Из них 281 млн человек — международные мигранты, 84 млн — НПЛ⁴. Среди НПЛ насчитывается 35 млн детей и 1 млн детей, родившихся в период, когда их родители стали беженцами⁴. Факторы, способствующие миграции (бедность, отсутствие безопасности, недоступность базовых услуг, вооруженные конфликты, экологические проблемы, стихийные бедствия), сохраняются и даже усиливаются, что предполагает дальнейший рост количества переселенцев.

Глубокое влияние на психическое здоровье с повышенным риском развития таких психических расстройств, как депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), психотические расстройства, оказывает статус беженца или насильственно перемещенного лица [22, 23]. При этом как взрослые беженцы, так и дети чаще, чем население в целом, страдают от этих расстройств [24].

Цель исследования — изучить на основе обзора имеющейся литературы состояние психического здоровья беженцев и НПЛ в результате боевых действий.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

С целью изучения психического состояния беженцев и НПЛ нами был выполнен поиск литературы без ограничения по дате публикации с акцентом на работы, опубликованные в первой четверти XXI века.

Источники информации

Поиск был выполнен в базах данных Google Scholar и PubMed.

Стратегия поиска

В качестве ключевых слов использовались различные сочетания терминов, такие как «беженцы» (refugees), «насильно перемещенные лица» (forcibly displaced persons), «мигранты» (migrants), «психическое здоровье» (mental health), «психическое расстройство» (mental disorder), «психиатрические расстройства» (psychiatric disorders).

⁴ Здоровье беженцев и мигрантов. Всемирная организация здравоохранения, 2022.
Доступен по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/refugee-and-migrant-health>

Процесс отбора

Исследования считались приемлемыми для анализа, если в них обсуждались и оценивались социальные, психологические и клинические аспекты переселения. В обзор включались оригинальные исследования и метааналитические обзорные статьи на английском, русском, испанском языках, освещающие проблемы беженцев в контексте психического здоровья. Дополнительно были проанализированы и сделаны ссылки на ряд статей, опубликованных до 2000 года, некоторые официальные документы ВОЗ и ООН, а также для понимания феномена миграции мы ссылались на некоторые юридические и социологические исследования.

Анализ результатов

Для обобщения результатов применялась техника описательного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании феномена миграции мы определили несколько ключевых аспектов, которые высветились при изучении литературы. Мы анализировали факторы риска миграции, клинические особенности психических расстройств у мигрантов и социально-психологические последствия миграции. В последующем изложении представлены результаты по каждому из аспектов.

Факторы риска

Наиболее негативное действие на психическое здоровье людей оказывают *вооруженные конфликты* независимо от того, являются ли люди жертвами конфликтов и военных действий, членами незаконных вооруженных формирований, военнослужащими или гражданским населением в целом [25]. Такие конфликты способствуют развитию психических расстройств у мирного населения главным образом в результате переживания травмирующих событий и страха повторения этих событий [17, 26–28], которые и провоцируют их на миграцию. Проблемы с психическим здоровьем у них многочисленны, разнообразны и сложны: травматический опыт переселенцев может приводить к постстрессовым расстройствам, тревожным, депрессивным и соматоформным расстройствам, хроническим болевым ощущениям, суицидальным тенденциям, нарушениям сна, разнообразным нарушениям

психического здоровья, соматическим проявлениям (слабость, жалобы со стороны сердечно-сосудистой, респираторной, желудочно-кишечной, эндокринной и других систем) [29–32]. Распространенность психических расстройств среди переселенцев выше, чем среди населения страны или региона, куда они переселяются [33], а профиль здоровья у них заметно отличается от соответствующего профиля населения страны или региона, предоставивших им приют [32].

Причиной развития психических расстройств могут быть *пре-, интра- и постмиграционные события*. Silove и соавт. [34] отмечают, что постмиграционный стресс может усугубить последствия предыдущей травмы, создавая дополнительный риск возникновения психических расстройств. Например, указывается, что частота ПТСР примерно в 10 раз выше среди беженцев и НПЛ, чем среди населения в стране пребывания в целом [35].

Беженцы и НПЛ больше подвержены риску депрессии (например, как реакция на потерю), тревожных расстройств (как реакция на неопределенность) и особенно ПТСР (как реакция на насилие и/или пытки) по сравнению с населением принимающей страны [24].

Высок риск развития соматизированных реакций и экзистенциальных дилемм (когда стереотипы убеждений подвергаются сомнению) [36, 37]. Различия между культурой мигранта и контекстом иммиграции (язык, мифические верования, поведение, связанное с болезнью) влияют на проявления психических расстройств [38].

Для мигрантов существует два периода высокого риска: вскоре после миграции и после более длительного проживания в стране пребывания. В некоторых метааналитических статьях указаны факторы, которые обуславливают распространенность психических расстройств [39], например фактор мотивации феномена беженца или НПЛ. Так, лица, ставшие беженцами из-за сугубо экономических причин, обнаруживают уровень психических заболеваний в два раза более низкий по сравнению с таковым у тех, кто мигрировал в силу насильственных действий (21% против 40%) [29].

Многие исследователи выделяют два стабильных и значимых фактора риска развития психической патологии: прошлый травматический опыт и социально-экономические условия после миграции [16, 39, 40].

Close и соавт. [41] в качестве факторов риска развития психического расстройства рассматривают низкий валовой национальный продукт в принимающей стране, нисходящую социальную мобильность, страну происхождения и принимающую страну. При этом авторы считают, что *влияние самой военной травмы* на текущее состояние психического здоровья является ведущим и более значимым, чем постмиграционные факторы.

Очевидна и роль *неблагоприятных социально-экономических условий* беженцев и НПЛ после миграции: безработицы, финансового стресса, плохого владения языком принимающей страны, отсутствия социальной поддержки. Эти факторы чаще способствовали развитию депрессий [42]. Однако данные, касающиеся заболеваемости и распространенности психических заболеваний у мигрантов, противоречивы: роль неблагоприятных социально-экономических факторов в развитии психических расстройств у беженцев и НПЛ оценивается по-разному [38]. Так, в докладе ВОЗ «Психическое здоровье беженцев и мигрантов: факторы риска и защиты и доступ к медицинской помощи» отмечается, что плохие социально-экономические условия после миграции могут быть фактором, способствующим возникновению психического расстройства. И там же высказывается мнение, что миграция может принести пользу для психического здоровья и благополучия среди некоторых групп беженцев и мигрантов. Кроме того, предполагается, что неблагоприятные социально-экономические условия способствуют дальнейшему развитию ранее существовавшего психического расстройства⁵.

Beiser и Hou [43] утверждают, что сохраняющиеся длительные социально-экономические трудности могут быть предиктором депрессии даже через 10 лет после переселения. Вместе с тем Westermeyer [44] в своем лонгитудинальном исследовании показал, что уровень депрессии у беженцев, пребывающих в другой стране в течение 10 лет, наоборот, за этот период существенно снизился.

Другим неблагоприятным фактором, воздействующим на психическое здоровье беженцев и НПЛ, в литературе рассматривается *социально-политический контекст* их жизни. Это утверждение опирается на

объемное метааналитическое исследование, проведенное Porter и Haslam [45]. Авторы попытались изучить потенциальные факторы, влияющие на состояние психического здоровья беженцев (внутренне перемещенных лиц, лиц, ищущих убежища, и лиц без гражданства), включая устойчивые контекстуальные переменные (проживание после переселения и экономические возможности) и характеристики беженцев. Они провели 59 независимых сравнений и включили 67 294 участника (22 221 беженец и 45 073 невозвращенец). Исследование показало, что у беженцев было умеренно худшее состояние психического здоровья, особенно это касалось определенных групп беженцев: 1) проживающих в специальных учреждениях и испытывающих ограниченные экономические возможности, 2) перемещенных внутри своей собственной страны, 3) репатриированных в страну, из которой они ранее бежали, 4) имеющих неразрешенный конфликт в своей стране. Также такие результаты были характерны для беженцев старшего возраста, с более высоким уровнем образования, женщин с более высоким социально-экономическим статусом до переселения, жителей сельской местности. Условия нового проживания беженцев влияли на показатели их психического здоровья.

Осложнять клинику и динамику расстройств, вызванных травмой, могут не только войны и конфликты, повышающие уязвимость к психическим расстройствам, но и сами миграционные и постмиграционные процессы и факторы [46]. В числе этих факторов опасные для жизни переезды, длительные процедуры предоставления убежища, разлучение с семьей, безработица, дискриминация [43, 45, 47–49].

С клинической точки зрения крайне важно более подробно выяснить, какие пре-, интра- и постмиграционные факторы конкретно способствуют возникновению симптомов депрессии, тревоги и ПТСР у беженцев и НПЛ [50]. Данные психические расстройства широко распространены как среди взрослых мужчин и женщин, так и среди детей и подростков [51]. Однако отмечаются различия в показателях их распространенности в зависимости от возраста [45, 47]. Показана более высокая распространенность ПТСР у подростков и молодых людей по сравнению со взрослыми [52].

⁵ Психическое здоровье беженцев и мигрантов: факторы риска и защиты и доступ к медицинской помощи. Всемирная организация здравоохранения, 2023. Доступен по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081840>

Клинические особенности психических расстройств у мигрантов

Человек, который оставил в прежней стране проживания свое прошлое, прибывает в страну, где он пытается найти настоящее, оставаясь при этом в полном неведении в отношении будущего. В своем настоящем он сталкивается сразу со множеством проблем, которые можно определить как поиск места под солнцем; масса проблем делает его самым уязвимым членом общества. Ему надо пережить обстоятельства переезда и прибытия в другую страну, адаптироваться в условиях проживания в принимающей стране, принять правила игры в новой общине, изменить устоявшиеся отношения, найти работу. Все это создает у беженцев и НПЛ самые различные потребности и проблемы — от хозяйственных до медицинских, вплоть до психиатрических. Пережитый опыт травмы (миграции) может повышать подверженность их различным заболеваниям — соматическим, психическим, инфекционным — с различной степенью тяжести⁶.

Тяжесть клинических симптомов, с одной стороны, зависит от травматических жизненных событий в своей стране, с другой стороны, определяется травмами и лишениями, имеющими место в ходе переселения. Немаловажна и роль факторов в принимающей стране. Среди них изоляция мигрантов, дискриминация, низкая социальная поддержка [33], проблемы с социальной интеграцией и овладением языка, изменения в системах убеждений и мировоззрения, психологические проблемы, соматические заболевания и т.д. [21, 32, 33]. Сами беженцы и НПЛ являются той уязвимой группой, которая часто сталкивается с различными факторами риска в силу бедности, отсутствия доступа к медико-социальным службам, которые могли бы решать их проблемы со здоровьем; они подвергаются более высокому риску развития психических расстройств, причина которых в пережитых психологических травмах. У многих из беженцев заболевания манифестируют после миграции в «страну назначения»⁷. Практически все сталкиваются с ощущением тревожности и подавленности, безнадежности,

утомляемости, раздражительности, гнева, страдают от бессонницы и всевозможных болевых ощущений⁷.

Несмотря на многообразие психопатологических форм реагирования у беженцев и НПЛ, наиболее частыми формами клинических проявлений, по данным Henkelmann и соавт. [51], полученным на основе метаанализа и систематического обзора, который включал сведения о 14 882 респондентах, являются тревога (13%), депрессия (30%) и ПТСР (29%). По данным же самоотчетов распространенность этих расстройств намного выше: тревогу отмечали 42% беженцев и НПЛ, депрессию — 40%, ПТСР — 37%. Эти показатели значительно превосходят те, которые получили среди общей популяции (не беженцев) по всему миру, а также среди населения, живущего в условиях конфликтов или военных действий. Причем эти показатели характерны как для детей и подростков, так и для взрослых беженцев и не зависят от продолжительности проживания в том или ином районе. Эти же авторы считают [51], что один из трех беженцев имеет диагностируемую депрессию и/или ПТСР, а диагностируемые тревожные расстройства наблюдаются у 1–2 беженцев из 10. Распространенность этих расстройств по данным самоотчетов еще выше.

Здоровье мигрантов хуже, чем здоровье населения принимающей страны. Close и соавт. [41] отмечают, что мигранты первого поколения подвержены более высокому риску психического заболевания по сравнению с местным населением. В большей степени подвержены риску женщины, особенно в семьях с матриархальным укладом; подростки; пожилые люди; те, кто потерял свои документы личности; лица с инвалидностью или с ранее диагностированными проблемами в сфере психического здоровья; жертвы насилия; те, кто находится в крайней нищете [14]. Они нередко испытывают на себе ксенофобию, дискриминацию и стигматизацию со стороны принимающей стороны, переживают трудные жизненные ситуации, проживают в неудовлетворительных жилищных условиях, труд их часто неквалифицированный, у них ограничен доступ к медицинской помощи, имеются языковые и культурные барьеры⁸.

⁶ Здоровье беженцев и мигрантов. Всемирная организация здравоохранения, 2022. Доступен по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/refugee-and-migrant-health>

⁷ В ВОЗ впервые исследовали здоровье мигрантов и развеяли некоторые мифы. Доступен по ссылке: <https://news.un.org/ru/story/2019/01/1347312>

⁸ Конвенция о статусе беженцев. Принята 28 июля 1951 года Конференцией полномочных представителей по вопросу о статусе беженцев и апатридов, созданной в соответствии с резолюцией 429 (V) Генеральной Ассамблеи от 14 декабря 1950 года. Доступна по ссылке: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/convention-relating-status-refugees>

На основе анализа 1820 обзоров Close и соавт. [41] предоставили количественные данные о психических расстройствах мигрантов первого поколения и местного населения и показали, что для обеих групп наблюдался широкий разброс показателей распространенности (от 5 до 44%) по сравнению с показателями распространенности (8–12%) среди населения в целом. Распространенность ПТСР была выше среди мигрантов первого поколения по сравнению с местным населением: она варьировалась от 9 до 36% по сравнению с показателями распространенности 1–2% среди населения в целом. Аналогичные тенденции наблюдались и в отношении распространенности тревожных расстройств среди мигрантов первого поколения: распространенность варьировалась от 4 до 40% по сравнению с зарегистрированной распространенностью 5% среди населения в целом.

Состояние психического здоровья беженцев и НПЛ было темой большого числа исследований, но оценить распространенность психических заболеваний среди этой популяции оказалось труднорешаемой проблемой, зависящей от ряда факторов (страна, из которой прибыли беженцы; страна, куда они переселились; травматические события и переживания до миграции; стресс после миграции; социально-экономический статус после миграции). В результате между исследованиями, как отмечают Vogic и соавт. [47], наблюдались значительные расхождения в показателях распространенности психических расстройств, зависимости от клинических особенностей и методологии исследований. Так, депрессии выявлялись от 2,3% [43] до 80% [39], ПТСР — от 4,4% [40] до 86% [39], тревожные расстройства — от 20,3% [53] до 88% [39]. В ряде обзоров по этой проблеме также указывается на существенные расхождения в показателях распространенности психических расстройств (от 5 до 80% для депрессии и от 3 до 88% для ПТСР) [47, 54]. Fazel и соавт. [52] говорят о распространенности депрессии у взрослых беженцев на уровне 4–6% и ПТСР на уровне 8–10%. О значительно более высокой распространенности депрессии (25–45%), тревожных расстройств (21–35%) и ПТСР (31–63%) у данного контингента беженцев по сравнению с экономическими мигрантами сообщают Lindert и соавт. [29] и Steel и соавт. [55].

Даже спустя 5 лет и более после переселения у беженцев, пострадавших от войны, отмечались высокие

показатели распространенности указанных расстройств — 20% и выше [16]. При этом психические расстройства могут проявляться не сразу в процессе миграции, а спустя дни, недели, месяцы или даже годы. Так, по данным Sabin и соавт. [56], спустя 20 лет после конфликта критериям ПТСР соответствовали 12% обследованных. Более половины (54%) имели симптомы тревоги и более трети (39%) — симптомы депрессии. О подобной тенденции говорят и Steel и соавт. [40]. Другое исследование [57] показало, что беженцы проявляют выраженные соматические симптомы, когда обращаются за помощью по поводу основных проблем с психическим здоровьем. Шансов заболеть депрессией у беженцев и НПЛ примерно в 14 раз больше, шансов заболеть ПТСР — в 15 раз больше [58–60].

Частым проявлением психического расстройства у беженцев и НПЛ считается ПТСР. Однако, как показали исследования, данное расстройство редко встречается в изолированной форме. Оно обычно сопровождается другими психопатологическими феноменами. Так, Belz и соавт. [61], подтверждая высокий уровень ПТСР среди беженцев с симптомами навязчивости, гипервозбуждения, избегания и диссоциации, связанными с воздействием пре-, интра- и постмиграционных событий, отмечают также высокий уровень (94%) сопутствующей депрессии у лиц, перенесших ПТСР. Подобная структура психических расстройств создает дополнительные проблемы для специалистов психического здоровья и системы здравоохранения, поскольку в таких случаях снижаются когнитивные возможности, уровень энергии и мотивация, способность к обучению и принятию решений, что затрудняет терапию ПТСР [63]. В целом эти исследования показали очевидную (40-кратную) разницу в показателях распространенности, что демонстрирует высокую степень статистической неоднородности. О таком высоком уровне гетерогенности также сообщалось в других систематических обзорах и метааналитических статьях [45, 55].

Травматический опыт также может приводить к развитию специфических фобий, расстройств личности, диссоциативных расстройств [64]. Значительные различия в распространенности алкогольной зависимости и психотических нарушений у беженцев и внутренне перемещенных лиц отметили Morina и соавт. [65]. Нередким феноменом у беженцев и НПЛ являются суицидальные тенденции и мысли [16]. Их

возникновение авторы больше связывают с депрессией, чем с тревогой, хотя тревога более выражена, чем депрессия [66]. Одни из наиболее распространенных у беженцев и НПЛ симптомов, которые могут усугубить другие расстройства и дестабилизировать функционирование, — нарушения сна [67, 68].

Не игнорируя актуальности проблем, связанных с беженцами и НПЛ в целом, исследователи особое внимание обращают на лиц старше 60 лет, потребностями которых часто пренебрегают, специальные программы поддержки для них недоступны. Эти обстоятельства еще более усугубляют уязвимость пожилых к психическим расстройствам в условиях пережитых стихийных бедствий, катастроф и войн⁹. По данным Singh и соавт. [69], среди временно перемещенных лиц пожилого возраста отмечались выраженные депрессивные и тревожные синдромы в рамках общего дистресса. Авторы описали такие психосоциальные проблемы, как чувство покинутости, изоляции и пассивности, внутрисемейные конфликты. Все эти проблемы были связаны с фактом переселения: военной травмой, горем утраты, материальными, финансовыми, моральными потерями, трудностями интеграции на новом месте [69].

Анализ выявляемых психических расстройств у беженцев и НПЛ показывает, что имеется ряд особенностей, обусловленных полом. Было установлено, что показатели распространенности депрессии и тревоги у женщин, как правило, выше, чем у мужчин [58, 70, 71]. Несколько взаимоисключающими выглядят мнения исследователей в отношении ПТСР. Одни исследователи считают, что как мужчины, так и женщины одинаково часто подвергаются повышенному риску ПТСР. Другие придерживаются точки зрения, что женщины более склонны к развитию ПТСР, чем население в целом [72, 73]. Этот вывод совпадает с результатами метаанализа, в котором рассматривались данные, полученные при изучении населения, пострадавшего от войны [55]. Мужчины и женщины обычно различаются по типам травматических переживаний: у мужчин наиболее распространенной травмой, связанной с ПТСР, является участие в боевых действиях, у женщин это изнасилования и сексуальные домогательства [73, 74]. Как гражданское

мужское население, так и женщины могут подвергаться сходным травмирующим событиям во время войны [75].

Кроме психолого-психиатрических проблем во время гуманитарных кризисов в странах с низким и средним уровнем дохода часто наблюдается широкая распространенность соматической патологии. Однако данные о ее частоте заметно занижаются в существующих исследованиях служб здравоохранения [76]. Так, Cheung и соавт. [76] отмечают, что более половины (55%) обследованных мигрантов были подвержены умеренному (18%) и высокому (13%) риску соматического дистресса. При этом авторы указали на значимые связи ($p < 0,05$) между соматическим дистрессом и возрастом, женским полом, экономическим статусом, депрессией и посттравматическим стрессом, а также воздействием множественных травм. Следует подчеркнуть, что именно высокая выявляемость соматических расстройств служит надежным предиктором поведения, связанного с обращением за медицинской помощью [76].

Социально-психологические последствия миграции

Как нозологические и синдромальные формы нарушений психики, ухудшение физического и психического самочувствия, так и массовые насильственные переселения людей, нарушения прав человека могут оказывать глубокое воздействие на мировосприятие беженцев и НПЛ. В исследовании, изучавшем общие когнитивные представления о мире, Ter Heide и соавт. [77] обнаружили, что беженцы проявляют довольно низкий уровень ощущения благожелательности мира и доброжелательности людей и достаточно удовлетворительное чувство собственного достоинства. Авторы указывают на необходимость учитывать при общении с ними и оценке их состояния отношение беженцев к социуму, особенно потерю доверия. Работа в этом направлении может улучшить адаптацию уязвимых лиц. Väärnhielm и соавт. [21] отмечают, что, не игнорируя значение травм и состояние психического здоровья беженцев и НПЛ, следует формировать в принимающих странах позитивное отношение общественности к беженцам для их благополучия

⁹ Показатели мирового развития / Банк данных.
Доступен по ссылке: <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=sp.pop.65up.to.zs&country=>

и социальной интеграции. Отмечается важность вовлечения беженцев в политику, планирование, разработку и оказание им помощи [78].

Следует признать, что большинство исследований о беженцах и НПЛ проводится в странах с высоким уровнем дохода, позволяющим обеспечить существенную поддержку мигрантов и возможности для их интеграции. Но объективности ради нужно заметить, что основная масса мигрантов жили до переселения в странах с низким уровнем дохода.

Проблема выживания и реализации планов на будущее делают беженцев и НПЛ особенно уязвимыми в отношении психического здоровья. Предоставление убежища мигрантам должно сочетаться с предоставлением им медицинского обеспечения, в том числе в сфере психического здоровья, чтобы смягчить негативное влияние фактора миграции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем литературном обзоре рассмотрены метааналитические обзоры и оригинальные исследования, посвященные теме беженцев. В результате современных геополитических изменений в мире процесс миграции приобретает все более кризисный характер и создает серьезные гуманитарные, социальные, здравоохранительные и другие проблемы. Все чаще становится опасным и сложным проживать там, где родился, поскольку в силу ряда причин возникают угрозы для личной неприкосновенности, и человек переселяется туда, где по его ожиданиям условия будут лучше [10]. Факторов, способствующих массовым переселениям (бедность, отсутствие безопасности, недоступность базовых услуг, вооруженные конфликты, экологические проблемы, стихийные бедствия), становится все больше, и даже усиливается их интенсивность, что предполагает дальнейший рост количества переселенцев и усиление значимости проблемы для мирового сообщества.

Переселение больших масс людей может происходить в пределах собственной страны (внутреннее перемещение) или через национальные, государственные границы в соседние или другие страны (в качестве лиц, ищущих убежища) [12]. Однако мы не нашли ни одной статьи о переселенцах, в которой анализировалась бы ситуация, подобная имевшей

место в Нагорном Карабахе. Это переселение имело свои особенности: спасаясь от насилия и агрессии на своей этнической территории [79], люди мигрировали не в какую-либо третью страну, а на суверенную территорию своей исторической родины, вне которой они оказались в силу политических решений. Там они размещались не в лагерях для беженцев (как это имеет место практически во всем мире), а в квартирах и домах своих соплеменников. С одной стороны, это бегство через национальные границы в соседнюю страну, а с другой стороны, это переселение в страну, которая является их исторической родиной и с которой они имеют общие историю, культуру, язык, религию. Это отличное от других переселение, с нашей точки зрения, требует специального исследования.

Состояние психического здоровья населения представляет серьезную проблему независимо от того, в какой стране люди проживают. А факт переселения лиц, подвергшихся таким экстремальным стрессовым воздействиям, как войны, катастрофы, социальные катаклизмы и т.д., ставит проблему здоровья, в том числе психического, в ряд первостепенных [29, 30]. Все расстройства (транзиторные, острые, ситуационно обусловленные, имеющие тенденцию к хронификации) тормозят полноценное развитие потенциала человека¹⁰ [26, 27].

В решении проблемы сохранения психического здоровья у беженцев и НПЛ первостепенное значение приобретают вопросы, связанные с пониманием процессов развития самого феномена миграции и факторов, способствующих развитию психических расстройств. В литературе выделяется ряд факторов риска развития психического расстройства, среди которых вооруженные конфликты и социальные пертурбации (иначе говоря, прошлый травматический опыт), социально-экономические и социально-политические условия, мотивационные факторы беженцев [29], миграционные и постмиграционные процессы (опасные для жизни переезды, длительные процедуры предоставления убежища, разлучение с семьей, безработица, дискриминация), условия в принимающей стране, проблемы с социальной интеграцией, низкая социальная поддержка, мировоззренческие и психологические проблемы, соматические заболевания и т.д. [21, 32, 33].

¹⁰ Гальдеризи С. Церемония открытия. Флоренция: Программа 25-го Конгресса ЕРА, 2017.

Также в качестве факторов риска рассматривают низкий валовой национальный продукт в принимающей стране, нисходящую социальную мобильность, страну происхождения и принимающую страну [16, 39–41]. Вместе с тем влияние самой травмы на текущее состояние психического здоровья не отрицается, более того, подчеркивается ее ведущее значение по сравнению с постмиграционными факторами.

Относительно роли неблагоприятных факторов в развитии психических расстройств у беженцев и НПЛ наблюдаются разночтения. Объемное метааналитическое исследование, проведенное Porter и Haslam [45], показало, что на состояние психического здоровья мигрантов заметно влияют условия их нового проживания: пребывание в специальных учреждениях, ограниченные экономические возможности, репатриация в свою страну, сохранение неразрешенного конфликта. Бесспорно, негативную роль в развитии психической патологии, в частности депрессии, играет отсутствие социальной поддержки [64]. Отмечается неблагоприятное воздействие на формирование психических расстройств ряда демографических факторов, таких как возраст старше 60 лет, высокий уровень образования, женский пол.

Характер, интенсивность и длительность воздействия факторов риска, а также определенный психоэмоциональный фон до, во время и после миграции могут объяснить высокие показатели распространенности психических расстройств у беженцев и НПЛ. Среди всех событий, способствующих насильственному перемещению людей, особое место занимают военные действия, которые вызывают массовые психические расстройства даже спустя многие годы после окончания войны и переселения. Многие исследователи выделяют два стабильных и значимых фактора риска развития психической патологии: прошлый травматический опыт и социально-экономические условия после миграции [16, 39, 40, 42].

Но очевидна и роль неблагоприятных социально-экономических условий беженцев и НПЛ после миграции, влияющих на их психическое здоровье: безработицы, финансового стресса, плохого владения языком принимающей страны, отсутствия социальной поддержки. Эти факторы чаще способствовали развитию депрессий [38].

Хотя эти результаты, касающиеся заболеваемости и распространенности психических заболеваний

у мигрантов, противоречивы: роль неблагоприятных социально-экономических факторов в развитии психических расстройств у беженцев и НПЛ оценивается по-разному.

Для мигрантов существует два периода высокого риска: вскоре после миграции и после более длительного пребывания в стране пребывания. Различия между культурой мигранта и контекстом иммиграции (язык, мифические верования, поведение, связанное с болезнью) влияют на развитие психиатрических расстройств [38]. Но все же среди всех событий, способствующих насильственному перемещению людей, особое место занимают военные действия, вызывающие массовые психические расстройства даже спустя многие годы после окончания войны и переселения.

Показано, что проблемы со здоровьем у беженцев и НПЛ разнообразны, многочисленны и сложны. Травматический опыт переселенцев может приводить к ПТСР, тревожным, депрессивным и соматоформным расстройствам, хроническим болевым ощущениям, нарушениям сна [67], к разнообразным нарушениям психического здоровья, суицидальным тенденциям, соматическим проявлениям со стороны всех органов и систем (сердечно-сосудистой, респираторной, опорно-двигательной, желудочно-кишечной, иммунной, эндокринной и других систем) [29–31, 76]. Высокий риск развития соматизированных реакций и экзистенциальных проблем (когда стереотипы убеждений подвергаются сомнению) [36, 37], личностных и диссоциативных расстройств [64], злоупотребления алкоголем и психотических расстройств [65].

Причем эти психические расстройства могут быть результатом переживаний пред-, интра- и постмиграционных событий. Отмечается, что постмиграционный стресс может усугубить последствия предыдущей травмы, создавая дополнительный риск для психического здоровья [34]. Например, указывается, что частота ПТСР примерно в 10 раз выше среди беженцев и лиц, ищущих убежище, чем среди населения в стране пребывания в целом [81, 32, 35].

Несмотря на многообразие психопатологических форм реагирования у беженцев и НПЛ, наиболее частыми формами клинических проявлений являются тревога (13%), депрессия (30%) и ПТСР (29%) [51]. По данным же самоотчетов распространенность этих расстройств намного выше: тревогу отмечали 42% беженцев и НПЛ, депрессию — 40% и ПТСР — 37%.

Эти показатели значительно превосходят те, которые получили среди общей популяции (не беженцев) по всему миру, а также среди населения, живущего в условиях конфликтов или военных действий. Причем эти показатели характерны как для детей и подростков, так и для взрослых беженцев и не зависели от продолжительности проживания в том или ином районе. По данным Henkelmann и соавт. [51], один из трех беженцев имеет диагностируемую депрессию и/или ПТСР, а диагностируемые тревожные расстройства наблюдаются у 1–2 беженцев из 10.

Данные многих авторов о показателях распространенности тревоги, депрессии и ПТСР у беженцев и НПЛ отличаются выраженным разбросом, что затрудняет адекватную, близкую к реальности оценку распространенности этих расстройств [29, 39, 43, 47, 52–55], что свидетельствует также о высокой степени статистической неоднородности [45, 55, 64].

Процесс интеграции беженцев и НПЛ осложняется серьезными проблемами, связанными с поисками работы, жилья, ксенофобией, расизмом, физической безопасностью, в целом с качеством жизни. Все подобные проблемы сопровождаются если не психической патологией, то психологическими феноменами — чувством беспокойства, страха, эмоционального напряжения, гнева, бессилия, безнадежности, никчемности своего существования, пассивностью и отчаянием, суицидальными мыслями [68].

В единичных работах отмечается необходимость особого внимания к лицам старше 60 лет, потребности которых часто игнорируются, а специальные программы поддержки для них часто недоступны. Эти обстоятельства еще более усугубляют уязвимость пожилых людей в условиях пережитых стихийных бедствий, катастроф и войн¹¹, которые связаны с фактом перемещения. Пожилые люди испытывают трудности интеграции на новом месте (что является общей проблемой для них), переживают горе утраты, материальные, финансовые, моральные потери, военную травму [69].

Группой особого риска среди беженцев и НПЛ являются женщины, которые более склонны к депрессиям и тревоге [60, 72, 73]. В отношении ПТСР отмечаются разногласия между исследователями: одни считают

риск развития расстройства примерно одинаковым у мужчин и женщин, другие — что женщины более склонны к развитию ПТСР [74–76].

Кроме психолого-психиатрических проблем во время гуманитарных кризисов в странах с низким и средним уровнем дохода часто наблюдается широкая распространенность соматической патологии [77]. При этом указывается на значимые связи между соматическими расстройствами, возрастом, женским полом и психическими расстройствами, высокий уровень которых является надежным предиктором поведения, связанного с обращением за медицинской помощью [77].

Как нозологические и синдромальные формы нарушений психики, ухудшение физического и психического самочувствия, так и массовые насильственные переселения людей способны оказывать глубокое воздействие на мировосприятие беженцев и НПЛ. У них выявляется довольно низкий уровень ощущения благожелательности мира и доброжелательности людей, потеря доверия, что необходимо учитывать в процессе общения, разработке реабилитационных программ, формировании позитивного отношения общественности к беженцам [21, 46, 79].

Безусловно, миграция огромных масс людей и политика в этой области ставят кроме здравоохранных проблем множество этических, политических, организационных вопросов, которые заслуживают постоянного обсуждения и, конечно, решения [78, 82, 83]. Ключом к эффективному вмешательству и его реализации является привлечение широкого круга местных и глобальных экспертов [84].

Ограничения

Основное ограничение этой статьи заключается в ее формате нарративного, а не систематического обзора, из-за чего ряд релевантных исследований по данной теме мог быть пропущен. Проводился несистемный поиск информации, в исследование включались статьи любого типа, в которых оценивались социальные, психологические и клинические аспекты переселения, оценка качества включенных исследований не проводилась. Многие из включенных исследований имели низкий уровень доказательности. Эти

¹¹ Психическое здоровье беженцев и мигрантов: факторы риска и защиты, а также доступ к медицинской помощи. Всемирная организация здравоохранения, 2023. Доступен по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081840>

факторы могут ограничить более полное понимание проблемы. В связи с этим выводы, сделанные в статье, могут быть предварительными.

В качестве сильной стороны настоящего исследования следует указать на выявление роли ряда факторов, способствующих развитию психических расстройств у беженцев и НПЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в данном обзоре данные свидетельствуют о важности и актуальности проблемы беженцев и НПЛ для любого общества в целом и отдельных его служб, которые ставят задачу реально оценить проблему в каждом отдельном случае и адекватно реагировать на потребности мигрантов. Имеющиеся разрозненные и трудно сопоставимые эпидемиологические данные показывают, что более четверти мигрантов имеют психолого-психиатрические расстройства, требующие соответствующего лечения, доступ к которому у них затруднен.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о патогенетической роли вынужденного переселения в развитии психической патологии. Подчеркивается значение других сопутствующих факторов, таких как изоляция мигрантов, дискриминация, стигматизация, низкая социальная поддержка, изменения в системах убеждений и мировоззрении, психологические и соматические проблемы, языковые и культурные барьеры и т.д. Медицинская и социальная поддержка беженцев и НПЛ должна быть основана на клинической оценке психического состояния, факторов, вызвавших переселение, культуральных особенностей мигрантов, социально-экономических и социально-политических условий страны, из которой они прибыли, а также на принципах гуманизма и быть ориентированной на каждую личность. В данном процессе важно опираться как на государственные, так и на общественные структуры, взаимно дополняющие друг друга. Для решения проблемы психического здоровья и реализации социальных программ необходим открытый диалог между переселенцами и местным сообществом на всех уровнях (муниципальном, государственном, экономическом и политическом, бизнес-структур и общественных организаций).

Настоящий обзор приводит нас к мысли о насущной необходимости унификации методов обследования, разработки единых подходов к обследованию

беженцев и НПЛ, специальной подготовке в отношении НПЛ специалистов сферы психического здоровья.

История публикации

Рукопись поступила: 19.06.2024

Рукопись принята: 15.11.2024

Опубликована онлайн: 19.12.2024

Финансирование: Статья не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Сукиасян С.Г. Психическое здоровье беженцев и насильно перемещенных лиц: нарративный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. CP15552. doi: 10.17816/CP15552

Сведения об авторе

***Самвел Грантович Сукиасян**, д.м.н., профессор, руководитель психиатрической службы Центра психосоциального регулирования; Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна; e-Library SPIN-code: 7363-5237, Scopus Author ID: 6508317743, Researcher ID: W-7404-2018, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9813-2471>
E-mail: doc.sukiasyan@gmail.com

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. The situation of refugees in the world, 2000: fifty years of humanitarian work]. Moscow: Interdialekt+; 2000. Russian.
2. Perevedencev VI. [Methods of studying population migration]. Moscow: Nauka; 2006. p. 34-37. Russian.
3. Barihin AB. [A large legal encyclopedic dictionary]. Moscow: Knizhnyj mir; 2010. Russian.
4. Vorobyova OD. [Migration processes of the population: issues of theory and state migration policy]. Problemy pravovogo regulirovanija migracionnyh processov na territorii Rossijskoj Federacii. 2003;(9):9-22. Russian.
5. Trifonov SG. [On the issue of clarifying the content of the term "migration"]. In: XXI mezhdunarodnaja nauchnaja konferencija "Muromcevskie chtenija. Neopredelennosti prava v doktrine, zakonodatel'stve i juridicheskoj praktike". Moscow; 2021. p. 341-348. Russian.
6. Slobodchikova DV, Stroeva GN. [Migration of the population: the theoretical aspects]. Uchenye zametki TOGU. 2016;7(4-1):900-907. Russian.
7. Judina TN. [Migration: A dictionary of basic terms]. Moscow: RGSU: Akademicheskij Proekt; 2013. Russian.

8. Pohlebaeva AV. [The Concept and classification of migration]. *Zhurnal mezhdunarodnogo prava i mezhdunarodnyh otnoshenij*. 2005;(3):3-6. Russian.
9. Perruchoud R. Persons falling under the mandate of the International Organization for Migration (IOM) and to whom the organization may provide migration services. *Int J Refugee Law*. 1992;4(2):205-215. doi: 10.1093/ijrl/4.2.205
10. Davenport C, Moore W, Poe S. Sometimes you just have to leave: domestic threats and forced migration, 1964-1989. *International Interactions*. 2003;29(1):27-55. doi: 10.1080/03050620304597
11. Gutiérrez-Pelaez M. [Mental health and forced displacement]. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*. 2012;11(23):189-191. Spanish.
12. Thomas SL, Thomas SD. Displacement and health. *Br Med Bull*. 2004;69:115-127. doi: 10.1093/bmb/ldh009
13. Siriwardhana C, Stewart R. Forced migration and mental health: prolonged internal displacement, return migration and resilience. *Int Health*. 2013;5(1):19-23. doi: 10.1093/inthealth/ihs014
14. Frankova IA. [Refugee mental health — the psychiatric challenge of the 21st century (25th European Congress of Psychiatry materials review)]. *Psihotripija i psihofarmakoterapija*. 2018;20(1):44-50. Russian.
15. Graef-Calliess IT. Working with traumatized immigrants with a PTSD diagnosis. *European Psychiatry*. 2017;41(Suppl 1):S031. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.105
16. León-Giraldo S, Casas G, Cuervo-Sanchez JS, et al. Mental health disorders in population displaced by conflict in Colombia: Comparative analysis against the National Mental Health Survey 2015. *Rev Colomb Psiquiatr (Eng Ed)*. 2023;52(2):121-129. doi: 10.1016/j.rcpeng.2021.04.007
17. Campo-Arias A, Herazo E. [Stigma and Mental Health in Victims of Colombia's Internal Armed Conflict in Situation of Forced Displacement]. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2014;43(4):212-217. Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2014.09.004
18. Kuwert P, Brähler E, Glaesmer H, et al. Impact of forced displacement during World War II on the present-day mental health of the elderly: a population-based study. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):748-753. doi: 10.1017/S1041610209009107
19. Siriwardhana C, Adikari A, Pannala G, et al. Prolonged internal displacement and common mental disorders in Sri Lanka: the COMRAID study. *PloS One*. 2013;8(5):e64742. doi: 10.1371/journal.pone.0064742
20. Marquez PV. Mental health among displaced people and refugees: making the case for action at the World Bank Group. Washington: World Bank; 2016[cited 2024 Jul 9]. Available from: <http://hdl.handle.net/10986/25854>
21. Bäärnhielm S, Laban K, Schouler-Ocak M, et al. Mental health for refugees, asylum seekers and displaced persons: A call for a humanitarian agenda. *Transcult Psychiatry*. 2017;54(5-6):565-574. doi: 10.1177/1363461517747095
22. Hassan G, Kirmayer LJ, Mekki-Berrada A, et al. Culture, context and the mental health and psychosocial wellbeing of Syrians: a review for mental health and psychosocial support staff working with Syrians affected by armed conflict. Geneva: UNHCR; 2015.
23. Hassan G, Ventevogel P, Jefee-Bahloul H, et al. Mental health and psychosocial wellbeing of Syrians affected by armed conflict. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016;25(2):129-141. doi: 10.1017/S2045796016000044
24. Javanbakht A, Grasser LR. Biological psychiatry in displaced populations: what we know, and what we need to begin to learn. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(12):1242-1250. doi: 10.1016/j.bpsc.2022.05.001
25. Quitian H, Ruiz-Gaviria RE, Gómez-Restrepo C, et al. [Poverty and mental disorders in the Colombian population: National mental health survey 2015]. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45(Suppl 1):31-38. Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2016.02.005
26. Daniels JP. Mental health in post-conflict Colombia. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(3):199. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30068-3
27. Gates S, Hegre H, Nygård HM, et al. Development consequences of armed conflict. *World Development*. 2012;40(9):1713-1722. doi: 10.1016/j.worlddev.2012.04.031
28. Burgess RA, Fonseca L. Re-thinking recovery in post-conflict settings: Supporting the mental well-being of communities in Colombia. *Glob Public Health*. 2020;15(2):200-219. doi: 10.1080/17441692.2019.1663547
29. Lindert J, von Ehrenstein OS, Priebe S, et al. Depression and anxiety in labor migrants and refugees — a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2009;69(2):246-257. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.04.032
30. Porter M, Haslam N. Forced displacement in Yugoslavia: a meta-analysis of psychological consequences and their moderators. *J Trauma Stress*. 2001;14(4):817-834. doi: 10.1023/A:1013054524810
31. Hermansson AC, Timpka T, Thyberg M. The mental health of war-wounded refugees: an 8-year follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190(6):374-380. doi: 10.1097/00005053-200206000-00005
32. Müller M, Khamis D, Srivastava D, et al. Understanding refugees' health. *Semin Neurol*. 2018;38(2):152-162. doi: 10.1055/s-0038-1649337
33. Schouler-Ocak M, Moran JK. Anxiety and mood disorders in forcibly displaced people across the world. *Curr Opin Psychiatry*. 2024;37(1):18-22. doi: 10.1097/YCO.0000000000000904
34. Silove D, Steel Z, Watters C. Policies of deterrence and the mental health of asylum seekers. *JAMA*. 2000;284(5):604-611. doi: 10.1001/jama.284.5.604
35. Crumlish N, O'Rourke K. A systematic review of treatments for post-traumatic stress disorder among refugees and asylumseekers. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(4):237-251. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181d61258
36. Turner SW, Gorst-Unsworth C. Psychological sequelae of torture. A descriptive model. *Br J Psychiatry*. 1990;157:475-480. doi: 10.1192/bjp.157.4.475
37. Turner SW, Bowie C, Dunn G, et al. Mental health of Kosovan Albanian refugees in the UK. *Br J Psychiatry*. 2003;182:444-448. doi: 10.1192/bjp.182.5.444
38. Binder J, Simoes M. [Social psychiatry of migrant workers]. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*. 1978;46(6):342-359. German.
39. Carlson EB, Rosser-Hogan R. Cross-cultural response to trauma: A study of traumatic experiences and posttraumatic symptoms in Cambodian refugees. *J Trauma Stress*. 1994;7(1):43-58. doi: 10.1007/BF02111911

40. Steel Z, Silove D, Phan T, et al. Long-term effect of psychological trauma on the mental health of Vietnamese refugees resettled in Australia: A population-based study. *Lancet*. 2002;360(9339):1056-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11142-1
41. Close C, Kouvonen A, Bosqui T, et al. The mental health and wellbeing of first generation migrants: a systematic-narrative review of reviews. *Global Health*. 2016;2(1):47. doi: 10.1186/s12992-016-0187-3
42. Tarricone I, Atti AR, Salvatori F, et al. Psychotic symptoms and general health in a socially disadvantaged migrant community in Bologna. *Int J Soc Psychiatry*. 2009;55(3):203-213. doi: 10.1177/0020764008093445
43. Beiser M, Hou F. Language acquisition, unemployment and depressive disorder among Southeast Asian refugees: a 10-year study. *Soc Sci Med*. 2001;53(10):1321-1334. doi: 10.1016/S0277-9536(00)00412-3
44. Westermeyer J. DSM-III psychiatric disorders among Hmong refugees in the United States: a point prevalence study. *Am J Psychiatry*. 1988;145(2):197-202. doi: 10.1176/ajp.145.2.197
45. Porter M, Haslam N. Predisplacement and postdisplacement factors associated with mental health of refugees and internally displaced persons: A meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(2):602-612. doi: 10.1001/jama.294.5.602
46. Edlund MJ, Wang J, Brown KG, et al. Which mental disorders are associated with the greatest impairment in functioning? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(11):1265-1276. doi: 10.1007/s00127-018-1554-6
47. Bogic M, Njoku A, Priebe S. Long-term mental health of warrefugees: a systematic literature review. *BMC Int Health Hum Rights*. 2015;15:29. doi: 10.1186/s12914-015-0064-9
48. Li SS, Liddell BJ, Nickerson A. The relationship between postmigration stress and psychological disorders in refugees and asylum seekers. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(9):82. doi: 10.1007/s11920-016-0723-0
49. Porter M. Global evidence for a biopsychosocial understanding of refugee adaptation. *Transcult Psychiatry*. 2007;44(3):418-439. doi: 10.1177/1363461507081639
50. Giacco D, Priebe S. Mental health care for adult refugees in high-income countries. *Epidem Psychiatr Sci*. 2018;27(2):109-116. doi: 10.1017/S2045796017000609
51. Henkelmann J-R, de Best S, Deckers C, et al. Anxiety, depression and post-traumatic stress disorder in refugees resettling in high-income countries: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2020;6(4):e68. doi: 10.1192/bjo.2020.54
52. Fazel M, Wheeler J, Danesh J. Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: a systematic review. *Lancet*. 2005;365(9467):1309-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61027-6
53. Birman D, Tran N. Psychological distress and adjustment of Vietnamese refugees in the United States: Association with pre- and postmigration factors. *Am J Orthopsychiatry*. 2008;78(1):109-120. doi: 10.1037/0002-9432.78.1.109
54. Giacco D, Laxhman N, Priebe S. Prevalence of and risk factors for mental disorders in refugees. *Seminars Cell Dev Biol*. 2018;77:144-152. doi: 10.1016/j.semdb.2017.11.030
55. Steel Z, Chey T, Silove D, et al. Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(5):537-549. doi: 10.1001/jama.2009.1132
56. Sabin M, Lopes Cardozo B, Nackerud L, et al. Factors associated with poor mental health among Guatemalan refugees living in Mexico 20 years after civil conflict. *JAMA*. 2003;290(5):635-642. doi: 10.1001/jama.290.5.635
57. Hsu SI. Somatisation among Asian refugees and immigrants as a culturally-shaped illness behaviour. *Ann Acad Med Singapore*. 1999;28(6):841-845.
58. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-27. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x
59. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-627. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617
60. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe: A critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):357-376. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.012
61. Belz M, Belz M, Özkn I, et al. Posttraumatic stress disorder and comorbid depression in refugees: Assessment of a sample from a German Refugee Reception Center. *Transcult Psychiatry*. 2017;54(5-6):595-610. doi: 10.1177/1363461517745
62. Schouler-Ocak M. The relevance of trauma among immigrants. In: Schouler-Ocak M. *Trauma and migration: Cultural factors in the diagnosis and treatment of Traumatized immigrants*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 3-8. doi: 10.1007/978-3-319-17335-1_1
63. Haagen JF, Ter Heide FJ, Mooren TM, et al. Predicting post-traumatic stress disorder treatment response in refugees: Multilevel analysis. *Br J Clin Psychol*. 2017;56(1):69-83. doi: 10.1111/bjc.12121
64. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ. Guidelines for treatment of PTSD. *J Trauma Stress*. 2000;13(4):539-588. doi: 10.1023/A:1007802031411
65. Morina N, Akhtar A, Barth J, et al. Psychiatric disorders in refugees and internally displaced persons after forced displacement: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2018;9:433. doi: 10.3389/fpsy.2018.00433
66. Martinez NT, Rodriguez CJ, de Santacruz C, et al. [Mental Problems, Mood and Anxiety Disorders in The Population Displaced by Violence in Colombia; Results of The National Mental Health Survey 2015]. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45(Suppl 1):113-118. Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2016.09.004
67. Sandahl H, Vindbjerg E, Carlsson J. Treatment of sleep disturbances in refugees suffering from post-traumatic stress disorder. *Transcult Psychiatry*. 2017;54(5-6):806-823. doi: 10.1177/1363461517746314
68. Labys CA, Dreyer C, Burns JK. At zero and turning in circles: refugee experiences and coping in Durban, South Africa. *Transcult Psychiatry*. 2017;54(5-6):696-714. doi: 10.1177/13634615177005570
69. Singh NS, Bass J, Sumbadze N, et al. Identifying mental health problems and Idioms of distress among older adult internally displaced persons in Georgia. *Soc Sci Med*. 2018;211:39-47. doi: 10.1016/j.socscimed.2018.05.007

70. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression: Critical review. *Br J Psychiatry*. 2000;177(6):486-492. doi: 10.1192/bjp.177.6.486
 71. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, et al. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2006;51(2):100-113. doi: 10.1177/070674370605100206
 72. Frans O, Rimmo PA, Aberg L, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(4):291-299. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00463.x
 73. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048-1060. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012
 74. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):626-632. doi: 10.1001/archpsyc.55.7.626
 75. Jaranson JM, Butcher J, Halcon L, et al. Somali and Oromo refugees: correlates of torture and trauma history. *Am J Public Health*. 2004;94(4):591-598. doi: 10.2105/ajph.94.4.591
 76. Cheung A, Makhshvili N, Javakhishvili J, et al. Patterns of somatic distress among internally displaced persons in Ukraine: analysis of a cross-sectional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2019;54(10):1265-1274. doi: 10.1007/s00127-019-01652-7
 77. Ter Heide FJJ, Sleijsen M, van der Aa N. Posttraumatic world assumptions among treatment-seeking refugees. *Transcult Psychiatry*. 2017;54(5-6):824-839. doi: 10.1177/1363461517741811
 78. Esses VM, Hamilton LK, Gaucher D. The global refugee crisis: empirical evidence and policy implications for improving public attitudes and facilitating refugee resettlement. *Social Issues and Policy Review*. 2017;11(1):78-123. doi: 10.1111/sipr.12028
 79. Mihal'chenko VJu, editor. [Glossary of sociolinguistic terms]. Moscow: Institut jazykoznanija Rossijskoj akademii nauk; 2006. Russian.
 80. Kartal D, Alkemade N, Kiropoulos L. Trauma and mental health in resettled refugees: mediating effect of host language acquisition on posttraumatic stress disorder, depressive and anxiety symptoms. *Transcult Psychiatry*. 2019;56(1):3-23. doi: 10.1177/1363461518789
 81. Bell V, Méndez F, Martínez C, et al. Characteristics of the Colombian armed conflict and the mental health of civilians living in active conflict zones. *Confl Health*. 2012;6(1):10. doi: 10.1186/1752-1505-6-10
 82. Betts A, Collier P. *Refuge: transforming a broken refugee system*. London: Penguin Random House; 2018.
 83. Miller D. *Strangers in our midst*. Cambridge: Harvard University Press; 2016. doi: 10.1057/s41296-017-0147-6
 84. Jaff D. Mental health needs in forcibly displaced populations: critical reflections. *Med Confl Surviv*. 2018;34(1):10-12. doi: 10.1080/13623699.2018.1456091
-

Интеграция рационально-эмоционально-поведенческой терапии и терапии, сфокусированной на сострадании, с когнитивной реабилитацией при травматическом повреждении головного мозга: клинический случай

Integrating rational emotive behavior therapy, compassion-focused therapy with cognitive retraining in traumatic brain injury: a case report

doi: 10.17816/CP15546

Клинический случай

Shweta Nitin Mahajan, Anuja Jain,
Shreshta Chattopadhyay, Shamli Themse

*Rashtriya Raksha University (Under Ministry of Home affairs),
Gandhinagar, Gujarat, India*

Швета Нитин Махаджан, Ануджа Джайн,
Шрешта Чаттопадхьяй, Шамли Тэмс

*Университет Раштрия Ракша, Гандинагар, Гуджарат,
Индия*

ABSTRACT

BACKGROUND: This case report presents a novel approach to treating Traumatic Brain Injury (TBI) by integrating Rational Emotive Behavior Therapy (REBT), Compassion-Focused Therapy (CFT), and Cognitive Retraining (CR). It contributes to the literature by demonstrating the effectiveness of a comprehensive psychotherapeutic approach in managing complex TBI sequelae, particularly in the Indian context where such interventions are underrepresented.

CASE REPORT: A 34-year-old Indian female presented signs of emotional dysfunction, cognitive impairment, social maladaptation, shamefulness, and self-deprecation following a TBI sustained 10 years prior. A mental status examination and psychological assessments revealed cognitive deficits, emotional instability, and irrational beliefs, all related to her injury and recovery. The treatment plan integrated REBT, to address the irrational beliefs; CFT, to manage the sense of shame and the insistence to self-criticize; and CR, to improve cognitive functions. This approach was tailored to the patient's cognitive limitations and cultural context. Interventions included challenging irrational beliefs, self-compassion imagery, and cognitive exercises adapted to her specific deficits. Outcomes were measured using the Subjective Units of Distress (SUD) scale and clinical observations. The patient showed improvements in emotional regulation, cognitive functioning, and overall quality of life, as evidenced by reduced subjective distress (SUD down from 90 to 58) and enhanced daily functioning.

CONCLUSION: This case demonstrates that an integrated psychotherapeutic approach combining REBT, CFT, and CR can effectively address the complex psychological and cognitive challenges of TBI patients. Tailoring interventions towards patient cognitive limitations and cultural context is crucial for a successful outcome. The case highlights the importance of incorporating diverse therapeutic modalities in TBI management, promoting a more holistic approach to recovery and enhancing the quality of life of TBI survivors.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: В данном клиническом случае представлен новый подход к лечению черепно-мозговой травмы (ЧМТ) путем интеграции рационально-эмоционально-поведенческой терапии (rational emotive behavior therapy, REBT), терапии, ориентированной на сострадание (compassion-focused therapy, CFT), и когнитивной реабилитации (cognitive retraining, CR). Работа вносит вклад в имеющуюся литературу, демонстрируя эффективность комплексного подхода к терапии тяжелых последствий ЧМТ, особенно в Индии, где подобные вмешательства представлены недостаточно.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: 34-летняя женщина из Индии (пациентка VR) обратилась с жалобами на нарушения эмоциональной регуляции, когнитивные расстройства, социальные трудности, чувство стыда и самообвинение, возникшие после ЧМТ, перенесенной 10 лет назад. Психиатрическая оценка выявила наличие нарушений когнитивных функций и эмоциональной сферы, а также иррациональных убеждений относительно ее травмы и восстановления. План лечения включал сочетание REBT для коррекции иррациональных убеждений, CFT для облегчения чувства стыда и самообвинения и CR для улучшения когнитивных функций. Данный подход был адаптирован с учетом когнитивных ограничений пациентки и культурного контекста. Вмешательства включали оспаривание иррациональных убеждений, визуализацию образов для развития самосострадания и выполнение упражнений, направленных на восстановление когнитивных функций. Результаты оценивались с помощью шкалы субъективных единиц дистресса (SUD) и показателей клинических наблюдений. У пациентки отмечались улучшения в эмоциональной сфере, когнитивных функциях и общем качестве жизни, о чем свидетельствовали уменьшение субъективного дистресса (оценка по SUD снизилась с 90 до 58 баллов) и улучшение повседневного функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Данный клинический случай демонстрирует, что интегрированный психотерапевтический подход, состоящий из REBT, CFT и CR, может эффективно решать сложные психологические и когнитивные задачи у пациентов с ЧМТ. Адаптация вмешательств с учетом когнитивных ограничений и культурного контекста пациента является важным фактором успешного лечения. Случай подчеркивает важность включения различных терапевтических методов для целостного подхода к восстановлению и улучшению качества жизни пациентов, перенесших ЧМТ.

Keywords: *psychotherapy; traumatic brain injury; cognitive rehabilitation; case report*

Ключевые слова: *психотерапия; черепно-мозговая травма; когнитивная реабилитация; клинический случай*

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является значимой глобальной проблемой здравоохранения с долгосрочными последствиями для самих пациентов, их семей и общества во всем мире [1]. Часто называемое тихой эпидемией, ЧМТ значительно способствует глобальному росту инвалидности и смертности [2]. По последним оценкам, более 69 млн человек страдают ЧМТ ежегодно, причем наибольшее бремя болезни приходится на страны Юго-Восточной Азии и Западной части Тихоокеанского региона [3].

В развивающихся странах, таких как Индия, бремя ЧМТ вызывает особое беспокойство на фоне роста

уровня индустриализации, моторизации и изменения социальных норм [4]. Влияние этого бремени на пациентов и общество весьма значительно, однако число исследований в области профилактики возникновения ЧМТ, лечения и реабилитации пациентов с ЧМТ в данном контексте явно недостаточно [4]. ЧМТ может проявляться в виде различных проблем, включая когнитивный дефицит, нарушения эмоциональной регуляции, трудности функционирования и сенсорные расстройства¹.

Особое внимание в лечении ЧМТ традиционно уделяется когнитивной реабилитации, в то время как психотерапевтические подходы получили меньшее

¹ Информация доступна по ссылке: <https://msktc.org/tbi/factsheets/understanding-tbi-part-2-brain-injury-impact-individuals-functioning>

признание. В недавних исследованиях были изучены различные психотерапевтические методы [5, 6]. В дополнение к этой информации мы представляем описание клинического случая, в котором показана интеграция когнитивной реабилитации (cognitive retraining, CR) с терапией, ориентированной на сострадание (compassion-focused therapy, CFT), и рационально-эмоционально-поведенческой терапией (rational emotive behavior therapy, REBT) в качестве комплексного психотерапевтического лечения ЧМТ [7]. Данный клинический случай отражает различные трудности, с которыми сталкиваются пациенты, перенесшие ЧМТ, во всем мире, а также реализует интегрированный подход при лечении таких пациентов.

Наша цель — исследовать синергетические эффекты от сочетания нескольких методов терапии с доказанной эффективностью для улучшения результатов лечения пациентов с ЧМТ.

Наша задача заключалась в исследовании эффективности интегрированного психотерапевтического подхода, сочетающего REBT, CFT и CR, к лечению сложных психологических и когнитивных последствий ЧМТ. В частности, мы стремились:

- восполнить недостаток информации в области комплексного психотерапевтического лечения ЧМТ, особенно в условиях Индии [8–10];
- продемонстрировать потенциальные преимущества целостного пациент-ориентированного подхода, который учитывает когнитивные ограничения, культурные факторы и индивидуальные потребности;
- исследовать синергетические эффекты от сочетания нескольких терапевтических методов с доказанной эффективностью (REBT, CFT и CR) для улучшения эмоциональной регуляции, когнитивного функционирования и общего качества жизни пациентов с ЧМТ;
- внести вклад в доказательную базу, поддерживающую интегративные подходы в нейро-реабилитации, и показать важность психологических вмешательств наряду с когнитивной реабилитацией;
- подчеркнуть необходимость индивидуально адаптированных, гибких вмешательств, которые одновременно затрагивают когнитивные и эмоциональные аспекты восстановления при ЧМТ;

- предоставить понимание практического применения и потенциальной эффективности интегрированного подхода, закладывая основу для будущих, более строгих исследований в области реабилитации пациентов с ЧМТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Информация о пациенте

Общая информация

Пациентка VR, 34-летняя женщина из городской местности, обратилась с жалобами на забывчивость, трудности при ходьбе и раздражительность, отмечающимися в последние 10 лет, а также постоянно сниженное настроение в последние 6 лет. Эти симптомы возникли после полученной 10 лет назад ЧМТ, которая привела к 27-дневной коме и потребовала длительного лечения. Пациентка испытывала значительные психологические, эмоциональные, социальные и физиологические трудности, включая нарушения эмоциональной регуляции, депрессивные симптомы и когнитивный дефицит. Текущие стрессоры, такие как межличностные и супружеские проблемы, усугубляли ее проблемы.

Медицинский, семейный и психосоциальный анамнезы

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали очаги глиоза в правой височной доле, передних частях обеих лобных долей, черве и полушариях мозжечка, а также диффузное снижение объема среднего мозга и ствола мозга. Пациентка была хорошо адаптирована в преморбидном периоде и не имела значимых факторов в семейном психиатрическом анамнезе. Высокие ожидания родителей в детстве способствовали формированию у нее внутренней установки на перфекционизм, что вызывало стресс в личной, профессиональной и социальной сферах.

В течение 6 месяцев после несчастного случая пациентка проходила амбулаторное лечение в больнице. Она часто сталкивалась с трудностями, связанными с необходимостью совершать поездки, так как ее родители были пожилыми. Для облегчения ситуации в план лечения включили терапевтические сессии в режиме онлайн, дополняющие очные приемы.

Пациентка — женщина 34 лет, со средним социально-экономическим статусом, образованная. Ее воспитание сопровождалось высокими ожиданиями со стороны родителей, что привило ей стремление к совершенству

во всех аспектах жизни. Она столкнулась с рядом жизненных проблем, включая ЧМТ, стресс аккультурации, потерю работы и распад брака. Эти события привели к формированию у нее внутренней убежденности в том, что она всегда должна соответствовать высоким стандартам, оправдывать ожидания других и стремиться к их одобрению.

Эти глубинные убеждения, в свою очередь, действуют как установки долженствования, создающие постоянное напряжение из-за необходимости достижения целей и получения ожидаемого признания. В сложных ситуациях эти убеждения активируют у пациентки систему угроз, из-за чего она воспринимает такие обстоятельства как потенциальные возможности для неудачи или отвержения, что вызывает чувство стыда, страха и самокритику.

В результате ее поведение характеризовалось следующими чертами:

- стремлением к безупречности — действия пациентки всегда направлены на достижение идеала во всех задачах;
- поиском поддержки — пациентка постоянно ищет признания со стороны окружающих;
- отсутствием направленности к самоуспокоению — зависимость пациентки от внешнего одобрения не способствует облегчению состояния в стрессовой ситуации, усиливает ее глубинное убеждение, что для ощущения комфорта ей необходимо внешнее одобрение.

Ее установки долженствования могут дополнительно повышать уровень воспринимаемых угроз в сложных ситуациях, а катастрофизирующие убеждения, вероятно, усугубляют стресс и способствуют негативному самовосприятию.

У пациентки отмечаются неудовлетворенные потребности в защите, ощущении собственной значимости и сострадании. Психологические последствия этих неудовлетворенных потребностей и ее глубинных убеждений включают депрессию, низкую самооценку, социальную изоляцию, прокрастинацию, трудности с повседневной деятельностью из-за когнитивных проблем, вызванных ЧМТ, и импульсивное поведение.

Вследствие ЧМТ у пациентки развились когнитивные нарушения, такие как расстройства памяти, нарушения исполнительных функций, замедленная обработка информации и конкретность мышления. Она также сталкивается с эмоциональными

расстройствами (нарушения эмоциональной регуляции, подавленное настроение, низкая самооценка) и функциональными проблемами (социальная изоляция, трудности в повседневной жизни). Кроме того, у нее наблюдаются различные сенсорные нарушения, связанные с ЧМТ.

Активация системы угроз подпитывает систему достижения, вызывая у пациентки поведение, направленное на достижение совершенства и поиск одобрения. Когда с помощью такого поведения не удастся облегчить стресс, возникает чувство разочарования и усиливает глубинные убеждения, еще больше истощая систему успокоения. Данный цикл приводит к постоянному напряжению и страху, которые проявляются в виде депрессии, низкой самооценки и социальной изоляции. Это замкнутый круг дистресса, который пациентка не может покинуть (рис. 1).

Клинические данные

При обследовании у пациентки был выявлен ряд симптомов, указывающих на значительные нейропсихологические последствия ЧМТ; также получены результаты МРТ. Симптомы включали забывчивость, снижение интереса к активности, подавленное настроение и замедленную походку, нарушения непосредственной и недавней памяти, расстройства социального и персонального суждения с идеями безнадежности и беспомощности. Психологическое обследование выявило дефициты в когнитивном домене, связанные в том числе со скоростью обработки информации, устойчивым и распределенным вниманием, вербальной рабочей памятью, вербальной беглостью, вербальным обучением и памятью, визуальным обучением, смысловой памятью, визуальным распознаванием и запоминанием. Другие результаты обследований показали подавленное настроение, склонность к депрессии, социальную изоляцию, чувство неполноценности и регрессию. Для базовой оценки субъективных жалоб использовалась «Шкала депрессии Бека» [13], где пациентка отметила жалобы на подавленное настроение, снижение интереса к работе и раздражительность. Кроме того, межличностные проблемы, в том числе трудности с адаптацией в браке, усугубляемые отношением матери, обусловили у пациентки наличие эмоционального стресса. Несмотря на все эти сложности, VR проявила стойкость и целеустремленность, активно участвуя в своем лечении.

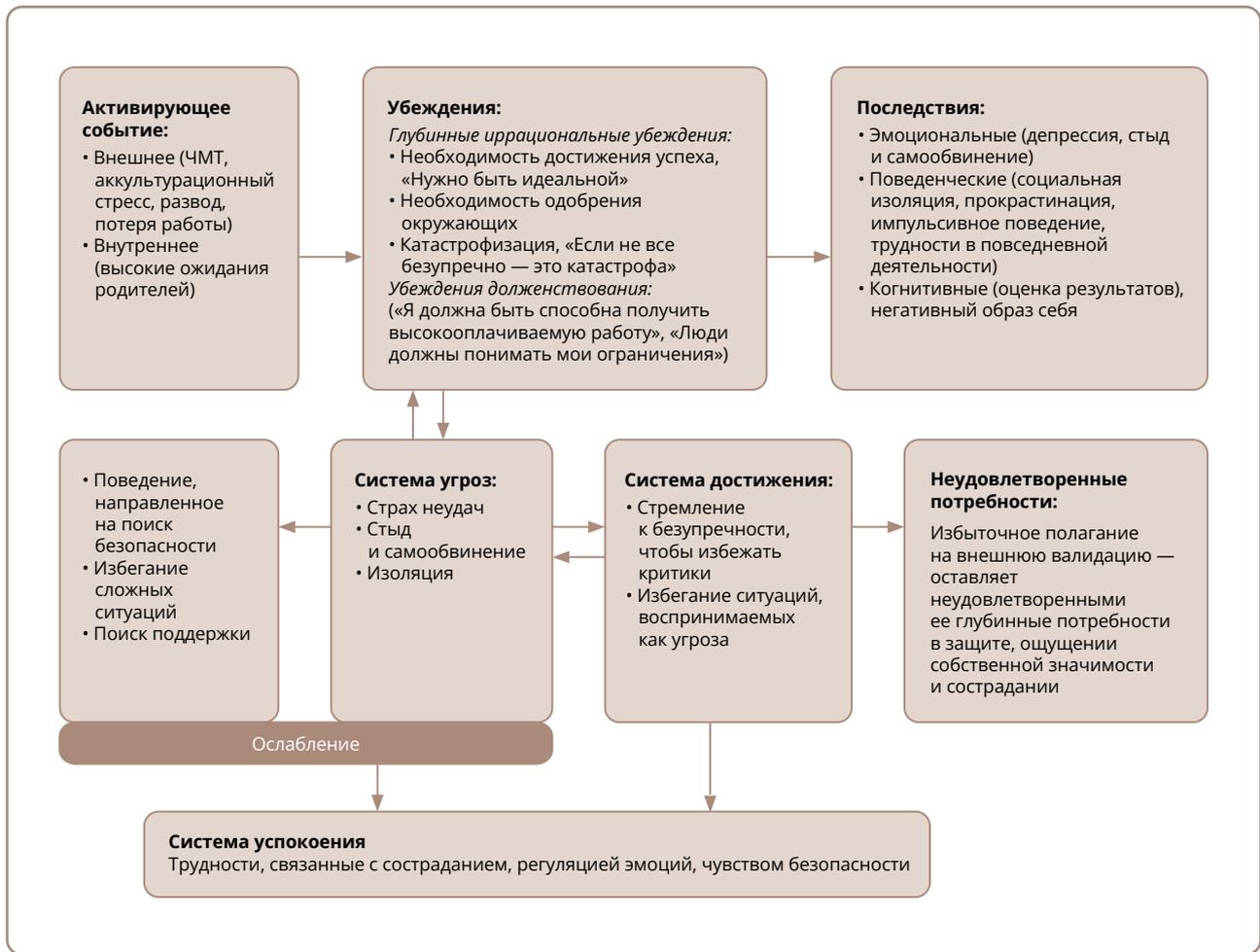


Рисунок 1. Психотерапевтическая концептуализация с использованием моделей REBT и CFT, переработанная и объединенная авторами [11, 12].

Примечание: ЧМТ — черепно-мозговая травма; REBT — рационально-эмоционально-поведенческая терапия; CFT — терапия, ориентированная на сострадание.

Источник: Mahajan S. и др., 2024.

Данные симптомы указывают на возможное органическое нарушение или когнитивное расстройство, проявляющиеся в эмоциональном состоянии с регрессией и замкнутостью, что соответствует диагнозу «органическое расстройство настроения (аффективное)» (F06.3 по МКБ-10) [14]. Таким образом, с учетом всех факторов было разработано психотерапевтическое вмешательство.

Диагностическое обследование

Диагностические тесты

Диагностическая оценка включала обширный набор тестов и обследований. МРТ выявила очаги глиоза в нескольких областях мозга, что указывает на обширное повреждение, соответствующее диффузному аксональному повреждению. Были проведены

психологические тесты, такие как «Шкала депрессии, тревоги и стресса» (Depression Anxiety Stress Scales, DASS), «Тест с рисованием фигуры человека» (Human Figure Drawing Tests, HFDT), нейропсихологический комплекс тестов Национального института психического здоровья и нейронаук (The National Institute of Mental Health and Neuro-Sciences, NIMHANS) и «Шкала депрессии Бека» (Beck Depression Inventory, BDI).

Оценка по шкале DASS показала 28 баллов по подшкале депрессии (интерпретируется как крайне тяжелая), 8 баллов по подшкале тревоги (умеренная) и 18 баллов по подшкале стресса (умеренный). Тест HFDT, который также служил способом установления доверительных отношений с пациенткой, выявил сложное сочетание психологических симптомов, включая тревогу, депрессивные тенденции,

социальную изоляцию, чувство неполноценности, регрессию и низкий уровень энергии. Тест продемонстрировал высокий уровень притязаний, ограничиваемых сниженной энергией, фиксацией на событиях прошлого, ощущением собственной ничтожности и отсутствием достижений, что свидетельствует о значительном эмоциональном бремени и косвенно указывает на возможное органическое нарушение или когнитивное расстройство. Нейропсихологический комплекс тестов NIMHANS выявил дефициты в скорости обработки информации, устойчивости и распределении внимания, вербальной беглости, вербальном обучении и памяти, переключаемости внимания, вербальной рабочей памяти, визуальном обучении и логической памяти, что соответствует диффузному характеру повреждения мозга.

Диагностические трудности

Диагностический процесс в случае пациентки VR имел несколько значительных сложностей. Одна из них заключалась в различении органических причин, связанных с ЧМТ, и психологических реакций на травму, так как симптомы могли быть связаны с обоими этими факторами. Данная взаимосвязь затрудняла дифференциацию причин когнитивного дефицита, поскольку он может быть непосредственно вызван повреждением мозга или усугубляться эмоциональным стрессом. Когнитивные нарушения VR требовали коррекции стандартных процедур оценки, что потенциально могло привести к недооценке ее способностей из-за дефицитов в скорости обработки информации и внимании. Культурные и контекстуальные факторы добавили еще один уровень сложности, требуя тщательного анализа влияния культурных убеждений и общественных ожиданий на проявление и интерпретацию симптомов. Наконец, длительный характер состояния VR — симптомы персистировали и развивались в течение 10 лет после первоначальной травмы — создавал трудности в точной оценке прогрессирования и изменений клинической картины с течением времени.

Диагноз

Основной диагноз: «органическое расстройство настроения (аффективное)» (F06.3 по МКБ-10) [15].

Другой рассматриваемый диагноз: «постконтузионный синдром» (F07.2 по МКБ-10).

Прогноз

Прогноз для VR неоднозначен и нуждается в учете как благоприятных, так и представляющих сложность факторов. Положительным моментом со стороны пациентки можно считать ее восприимчивость к интегрированным психотерапевтическим вмешательствам, что подтверждается снижением уровня субъективного стресса (снижение числа субъективных единиц дистресса (subjective units of distress, SUD) [16] с 90 до 58) и отчетом пациентки об улучшении повседневного функционирования. «Шкала субъективных единиц дистресса» (Subjective Units of Distress Scale, SUDS) — это инструмент самооценки, используемый для измерения интенсивности дистресса или тревоги по шкале от 0 до 10, где 0 — отсутствие стресса, а 10 — наивысший уровень стресса, который можно вообразить [16]. Активное участие пациентки в лечении и поддержка со стороны членов семьи также являются благоприятными прогностическими факторами.

Тем не менее несколько факторов требуют более осторожного прогноза. Хронический характер ЧМТ с симптомами, сохраняющимися у пациентки более 10 лет, предполагает, что некоторые дефициты могут быть необратимыми. Тяжесть ее депрессии (оцененная по шкале DASS как крайне тяжелая) и наличие эпизодических мыслей о самоповреждении указывают на сохраняющуюся уязвимость в области психического здоровья. Когнитивные дефициты в нескольких областях, выявленные с помощью нейропсихологического комплекса тестов NIMHANS, могут ограничивать ее потенциал для полного восстановления функционирования. Кроме того, сохраняется риск развития вторичных осложнений или проблем со стороны психического здоровья. Стрессовые факторы окружающей среды и сложность долгосрочного соблюдения плана лечения также могут повлиять на траекторию ее восстановления. С учетом этого долгосрочный прогноз с осторожностью оценивается как оптимистичный, но предполагающий продолжительные трудности.

Терапевтические вмешательства

Релевантные вмешательства и их исходы

Пациентка VR в настоящее время проходит психотерапевтическое лечение с фармакотерапией, включающей эсциталопрам, рисперидон и венлафаксин. Для

получения представления о ее сильных и слабых сторонах, а также эмоциональном состоянии были проведены различные психологические обследования, скорректированные с учетом ее трудностей. Оценку осуществляли с помощью шкалы DASS [17] и теста HFDT [18], нейропсихологического комплекса тестов NIMHANS [19], а также двух подтестов из комплекса тестов для оценки нарушений функций мозга Института последипломного образования [20].

Психотерапевтический подход к лечению принимал во внимание культурные и религиозные аспекты и включал комбинацию REBT, CFT и CR, распределенных по сессиям. Сессии были направлены на установление контакта, психообразование, обращение к эмоциональному влиянию и культурным убеждениям и их исследование, а также подбор техник, адаптированных для когнитивных ограничений пациентки. Продолжительность каждой сессии составляла 35–40 мин.

Виды терапевтических вмешательств

Для данной пациентки применялись такие терапевтические вмешательства, как CR, REBT; для членов семьи — CFT (табл. 1, 2). CFT включала:

- обучение членов семьи навыкам активного слушания;
- обучение техникам ассертивного общения (например, использование высказываний от первого лица, четкое выражение своих потребностей);
- поддержку развития социальных навыков (например, разыгрывание социальных взаимодействий, отработка начала беседы);
- управление проблемным поведением, которое может возникать из-за трудностей в общении;
- установление четких и последовательных ожиданий в отношении общения внутри семьи и VR.

Последующее наблюдение и исход лечения

Показатель SUD оценивался в начале каждой сессии по шкале от 0 до 100, где 0 обозначает отсутствие дистресса, а 100 — максимальный дистресс (рис. 2). VR просили оценить общий эмоциональный дистресс, связанный с ее симптомами ЧМТ и повседневным функционированием. Это обеспечивало постоянное измерение уровня воспринимаемого дистресса на протяжении всего процесса лечения. Спустя две сессии уровень SUD был оценен снова.

Исходно он составлял 90. После первого контрольного обследования, которое прошло на четвертой сессии, он снизился до 85, что указывало на небольшое улучшение, которое сохранялось до следующей оценки SUD. Несмотря на небольшое улучшение после второго контрольного обследования, на третьей контрольной сессии SUD наблюдалось незначительное повышение до 88. Таким образом, исследовались причины и смена терапевтических подходов на альтернативные — с когнитивно-поведенческого подхода на комбинацию REBT и CFT. На следующей, четвертой сессии последующего наблюдения показатель SUD снизился до 60 и оставался на этом уровне и на следующей сессии. Это позволяет предположить, что упражнения и вмешательства, адаптированные к когнитивным трудностям пациентки, могли оказать более значительное влияние на снижение уровня дистресса. Сессии были сосредоточены на изменении иррациональных убеждений, визуализации образов самосострадания и ежедневном ведении дневника. На последней контрольной встрече после двух терапевтических сессий уровень SUD составил 58 из 100, что демонстрирует положительное влияние вмешательств и психотерапевтических сессий на пациентку.

Хронология

Развитие заболевания у пациентки VR представлено в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме клинического случая

Настоящее описание клинического случая подчеркивает важность комплексного психотерапевтического подхода к лечению ЧМТ, особенно с учетом недостаточной освещенности психотерапевтических методов лечения как на глобальном уровне в целом, так и в Индии в частности. Данное описание дополняет существующую литературу в вопросе применения интегрированных психотерапевтических модулей и на основе одного клинического случая демонстрирует их предполагаемую эффективность, поскольку, как правило, при лечении пациентов с ЧМТ основное внимание уделяется хирургическим вмешательствам и терапии психических расстройств, обусловленных ЧМТ, а психотерапевтическая работа остается на заднем плане.

Таблица 1. Техники и процесс вмешательств, которые авторы применяли самостоятельно в ходе психотерапевтических сессий

Сессия	Техника	Методика
1	Установление контакта, разъяснение процесса терапии	Установлены доверительные отношения и сотрудничество. Разъяснен процесс терапии, включая продолжительность, типичный ход сессий и этические аспекты (конфиденциальность и т.д.)
2	Исследование мыслей о самоповреждении	Анамнез исследован в отношении мыслей о самоповреждении или попыток самоповреждения. Обсуждены эпизодические мысли о самоповреждении
	Рассмотрено влияние ЧМТ и культурных убеждений на эмоции	Исследовано чувство вины, беспомощность, самокритика и стыд, связанные с культурными убеждениями и ЧМТ
3	Обсуждение вопросов сексуального здоровья	Оценен уровень комфорта и конкретные аспекты сексуальности и репродукции. Проведено психообразование о сексуальной близости, половом акте, зачатии и родах. Мифы, касающиеся этих тем, развенчаны с помощью базовых диаграмм и аналогий
	Обучение лиц, осуществляющих уход за пациенткой	Проведены отдельные сессии с лицами, осуществляющими уход за пациенткой, для содействия открытому общению и выражению эмоций. Предоставлена информация о ЧМТ, его психологических последствиях и стратегиях поддержки в процессе восстановления
4	Поощрение самоанализа и саморегуляции	Введено планирование еженедельного расписания для организации деятельности. Практиковалась короткая техника расслабления со сканированием тела
5	Введение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ)	КПТ рассмотрена как потенциальный терапевтический подход после вводных бесед и постановки целей. Объяснено понятие концептуализации случая в КПТ и его возможные преимущества в лечении
6	Адаптация терапевтического подхода с учетом когнитивных ограничений	Признаны трудности с пониманием КПТ из-за влияния повреждений мозга на обработку информации и выполнение когнитивных задач. Сделан акцент на наличии разных терапевтических потребностей у разных людей и необходимости поиска надлежащего подхода. В поддерживающей и эмпатичной манере обсуждались конкретные трудности, с которыми она сталкивалась при КПТ. Рассмотрены альтернативные терапевтические варианты, которые бы соответствовали ее стилю обучения и когнитивным способностям, уточнены цели
7-9	Управление эмоциональным дистрессом	Реализован многоуровневый подход, включающий: REBT для выявления и преодоления деструктивных убеждений, способствующих эмоциональному стрессу; CFT для развития самосострадания и управления стрессом с использованием таких техник, как успокаивающее ритмичное дыхание и расслабляющее сканирование тела (адаптированные к ее когнитивным ограничениям); CR для улучшения когнитивного функционирования
10-12	Техники CFT	Введены техники CFT, такие как успокаивающее ритмичное дыхание и расслабляющее сканирование тела, адаптированные к ее когнитивным ограничениям, чтобы помочь управлять дистрессом и развивать самосострадание
13, 14	Проведено нейропсихологическое обследование	Проведена комплексная нейропсихологическая оценка для более детальной оценки когнитивного функционирования
15, 16	Закреплены ранее изученные концепции	Повторно рассмотрены и обсуждены ранее изученные в рамках терапии концепции. Деятельность по исследованию социальных навыков

Примечание: ЧМТ — черепно-мозговая травма; СВТ — когнитивно-поведенческая терапия; CFT — терапия, ориентированная на сострадание; CR — когнитивная реабилитация; REBT — рационально-эмоционально-поведенческая терапия.

Таблица 2. Когнитивные домены, в которых отмечался дефицит, и соответствующие упражнения, разработанные и применяемые авторами в ходе терапевтических сессий

Когнитивные домены	Упражнения	Описание
Скорость обработки информации	Готовка, уборка	Выполнение домашних задач, требующих быстрого принятия решений и координации
	Судоку, кроссворды	Решение головоломок, требующих быстрого мышления и реакции
	Категоризация списка покупок	Быстрое и эффективное распределение списка покупок по категориям
Устойчивость внимания	Пазлы	Сосредоточение на сборке пазла в течение длительного времени
	Раскрашивание мандал	Занятие детализированным и сложным раскрашиванием, требующее удержания фокуса внимания
	Наблюдение за птицами	Наблюдение за птицами и запись их поведения в течение продолжительного времени
	Перебирание чечевицы	Сортировка различных видов чечевицы или зерен, требующая постоянного внимания к деталям
Распределенное внимание	Мантра-йога	Практика йоги с одновременным повторением мантр, требующая сосредоточения как на физических, так и на вербальных задачах
	Складывание одежды во время разговора	Ведение беседы одновременно со складыванием одежды, распределение внимания между задачей и общением
Вербальная беглость	Игра «Назови...»	Быстрое называние предметов в заданной категории (например, животные, фрукты)
	Задачи с алфавитом	Придумывание слов, которые начинаются с каждой из букв алфавита, в условиях ограниченного времени
	Цепочки слов	Создание цепочки слов, где каждое новое слово начинается с последней буквы предыдущего слова
Вербальная рабочая память	Короткие рассказы с вопросами	Прослушивание коротких рассказов и ответы на вопросы к ним для проверки удержания и воспроизведения информации
	Передача инструкций	Исполнение последовательности инструкций, переданных вербально
	Цепочка вопросов	Ответы на серию взаимосвязанных вопросов, где каждый ответ зависит от запоминания предыдущего вопроса и ответа
Переключаемость	Цепочка антонимов	Быстрое называние противоположностей заданных слов (например, горячий–холодный, большой–маленький)
	Сортировка чечевицы, предметов, овощей	Переключение между разными критериями сортировки (например, по размеру, цвету, типу) для тренировки когнитивной гибкости
Вербальное обучение и память	Свободное воспроизведение	Свободное воспроизведение списка слов или понятий после небольшой паузы
	Обзор дня	Обзор и пересказ событий дня для улучшения запоминания
	Активное слушание	Участие в беседах с активным припоминанием обсужденных деталей
Визуальное обучение и логическая память	Наблюдение за объектами и их рисование	Наблюдение за объектами и затем их рисование по памяти для улучшения визуального припоминания
	«Найди отличия»	Поиск отличий между двумя похожими картинками для тренировки визуального различения и памяти
	Последовательность рассказа	Расположение элементов истории или картинок в правильной последовательности для улучшения логической памяти и понимания структуры рассказа

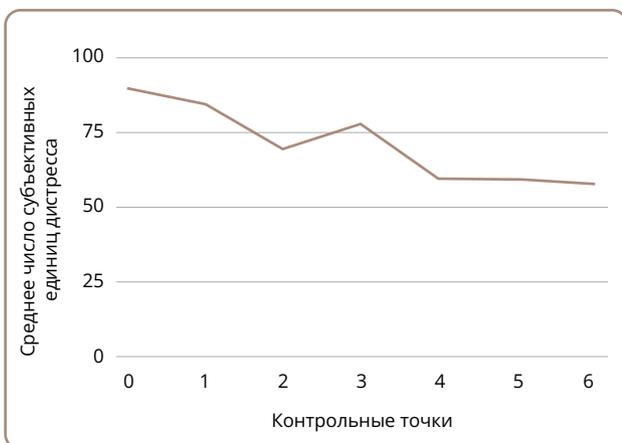


Рисунок 2. Среднее число субъективных единиц дистресса по мере последующего наблюдения.

Источник: Mahajan S. и др., 2024.

Обобщенная интерпретация результатов

Согласно существующим исследованиям, пациенты, перенесшие ЧМТ, часто сталкиваются с разнообразными проблемами: от сенсорных нарушений и когнитивных дефицитов до изменений личности [21]. Однако гендерные исследования показали, что женщины могут сталкиваться со специфическими трудностями вследствие гендерных ролей, общественных ожиданий и физиологических изменений, отсутствующих у мужчин [22]. В случае VR наблюдалась аналогичная ситуация: ее проблемы усугублялись культурно-общественным давлением и историей родительских ожиданий, что приводило к эмоциональному дистрессу и внутреннему напряжению. Эти вопросы рассматривались на сессиях путем

Таблица 3. Хронология развития заболевания у пациентки VR, ключевые события и прогноз

Временной промежуток	Ключевые события	Состояние
До происшествия	Пациентка получила высшее образование. Начала работать по специальности	Нормальное развитие, успеваемость выше среднего
Год получения травмы	Пациентка попала в серьезную аварию и получила ЧМТ. Пробыла в коме практически месяц	Лежачая, нуждается в помощи, не расположена к общению, часто плачет
6 месяцев после получения травмы	Пациентка переехала к семье мужа	Появление небольших улучшений: стала самостоятельно есть, немного говорить и ходить. Наблюдалась грусть, гнев, суицидальные мысли. Трудности в адаптации из-за культурных и экономических различий
Первый год после получения травмы	Вернулась в дом своих родителей	—
Второй год после получения травмы	Пациентка развелась с первым супругом из-за межличностных проблем и изменений в поведении. Потеряла работу	Наблюдалось чувство одиночества, стыд и самообвинение
2–5 лет после получения травмы	Постепенное физическое восстановление дома	Постоянно сниженное настроение и беспокойство о будущем
5–8 лет после получения травмы	Пациентка вышла замуж во второй раз	По-прежнему сниженное настроение и повышенная раздражительность
Восьмой год после получения травмы (6 месяцев до настоящего обследования)	Уехала от второго супруга из-за межличностных проблем. Находится на грани развода со вторым супругом. Пациентка начала проходить психотерапию и фармакотерапию	—
Текущее время (на момент обследования)	—	Сохраняются проблемы с памятью, трудности при ходьбе, раздражительность, чувство вины и стыда, сниженное настроение. Пациентка продолжает получать терапию

Примечание: ЧМТ — черепно-мозговая травма.

исследования того, как культурные и общественные ожидания стали неотъемлемой частью ее идентичности и процесса восстановления.

Кроме того, в ее случае фундаментальным элементом служило установление доверия и сотрудничества с врачом. Согласно литературе, терапевтический альянс играет важную роль в улучшении результатов у пациентов с ЧМТ².

Терапевтические результаты показали пользу такого комбинированного подхода. У пациентки VR наблюдали улучшение в повседневном функционировании, управлении эмоциями и когнитивных функций. Это согласуется с исследованиями, которые поддерживают интегративный подход к терапии после приобретенной травмы головного мозга для удовлетворения специфических потребностей клиентов [23].

Данный случай демонстрирует важность комплексных программ нейрореабилитации, включающих психотерапию наряду с когнитивной реабилитацией. Такой целостный подход может помочь людям жить полноценной жизнью, несмотря на травму. Психотерапевты, которые работают с пациентами с ЧМТ, должны учитывать сильные стороны своих клиентов, принимать новые ограничения и быть готовыми решать эмоциональные проблемы, характерные для подобных случаев [24]. Это, в свою очередь, подчеркивает необходимость подготовки специалистов в области психического здоровья в данном направлении.

Для обеспечения адекватной помощи важно устранить практические ограничения, включая нехватку квалифицированных специалистов и чрезмерную нагрузку. В будущем следует уделить внимание разработке, проведению и внедрению программ обучения, готовящих психотерапевтов к эффективной работе в области нейрореабилитации. Существующие исследования отмечают значимость адаптации различных терапевтических методов для удовлетворения потребностей каждого пациента [25]. Показано, что мультимодальное лечение может значительно повысить качество жизни пациентов, перенесших ЧМТ [26]. Эти данные демонстрируют эффективность персонализированного подхода, который учитывает культурные и гендерные различия и приводит к значительным улучшениям результатов лечения.

Данная работа вносит вклад в растущую доказательную базу, поддерживающую использование целостных и пациент-ориентированных методов в реабилитации пациентов с ЧМТ [26]. Она акцентирует внимание на важности комплексного психотерапевтического подхода к лечению ЧМТ. Описание данного клинического случая дополняет существующую литературу, показывая эффективность интеграции CR, REBT и CFT. При лечении ЧМТ распространены хирургические и фармакологические вмешательства, а психотерапевтическое лечение остается недостаточно представленным, особенно в Индии [27–30]³.

Терапевтический альянс сыграл ключевую роль в прогрессе VR, что согласуется с исследованиями, описывающими улучшение результатов у пациентов с ЧМТ при сотрудничестве с врачом³. VR продемонстрировала значительные улучшения функционирования в повседневной деятельности, эмоциональной регуляции и когнитивных функций, что подтверждает эффективность целостного и персонализированного терапевтического подхода [23]. Состояние VR при таком комплексном подходе оценивалось с помощью клинических интервью и шкалы SUD. Пациентка сообщила, что чувствует себя более вовлеченной и понятой по сравнению с предыдущим лечением, отметив, что одновременное внимание к когнитивным и эмоциональным аспектам воспринимается как более целостное. Особенно положительно VR оценила элементы самосострадания в CFT.

Данный случай подчеркивает необходимость комплексных программ нейрореабилитации, которые включают психотерапию наряду с когнитивной реабилитацией. В будущем следует сосредоточить внимание на подготовке специалистов по охране психического здоровья в области нейрореабилитации и разработке мультимодальных терапевтических вмешательств, скорректированных с учетом индивидуальных потребностей пациентов.

Интеграция REBT, CFT и CR в лечении ЧМТ демонстрирует потенциал для улучшения процесса восстановления и повышения качества жизни. Этот целостный подход учитывает сложное взаимодействие когнитивных, эмоциональных и поведенческих трудностей и показывает ценность персонализированного ухода в реабилитации пациентов с ЧМТ.

² Информация доступна по ссылке: <https://www.tbimedslp.com/blog/traumatic-brain-injury-rehabilitation>

³ Информация доступна по ссылке: <https://newsroom.uw.edu/news-releases/collaborative-care-model-reduces-tbi-pain-study-shows>

В дальнейшем планируется провести повторную оценку и выявить улучшения с помощью нейропсихологического комплекса тестов NIMHANS для получения параметрических данных, позволяющих оценить динамику состояния пациентки и объективно подтвердить преимущества комплексного подхода к лечению. Это связано с тем, что субъективно оцениваемый показатель SUD свидетельствует о том, что пациентка ощущает расслабление и снижение воспринимаемого дистресса.

При оценке наших первоначальных целей данный клинический случай показал достижение значительных результатов, одновременно выявив направления для будущих исследований. Он способствует устранению в литературе недостатка информации о комплексном психотерапевтическом лечении ЧМТ в условиях Индии, хотя дальнейшие исследования остаются актуальными. Случай успешно демонстрирует потенциальные преимущества целостного, пациент-ориентированного подхода, который учитывает когнитивные ограничения, культурные факторы и индивидуальные потребности. Интеграция REBT, CFT и CR показала обнадеживающие результаты в улучшении эмоциональной регуляции, когнитивного функционирования и качества жизни, что соответствует нашей цели — исследовать синергетические эффекты комбинированной терапии. Этот случай вносит вклад в растущую доказательную базу преимуществ интегративных подходов в нейрореабилитации, подчеркивая важность сочетания психологических интервенций с когнитивной реабилитацией. Он эффективно демонстрирует значимость гибких, адаптированных вмешательств, которые охватывают как когнитивные, так и эмоциональные аспекты восстановления после ЧМТ. Одновременно с предоставлением ценных сведений о практическом применении интегрированного подхода и закладыванием основы для будущих исследований этот случай также подчеркивает необходимость более масштабных количественных исследований для более точного подтверждения эффективности данного подхода в реабилитации пациентов с ЧМТ.

Ограничения

Как авторы этого описания клинического случая, мы признаем наличие нескольких ограничений в нашей работе. Дизайн работы, включающий один

клинический случай, предоставляет ценные сведения, однако ограничивает возможность обобщения на более широкую популяцию пациентов с ЧМТ. Для измерения результатов мы в основном полагались на SUD, что, хотя и удобно в клинической практике, не обладает объективностью стандартизированных методов. Более полная нейропсихологическая оценка до и после вмешательств внесла бы значимый вклад в работу посредством объективного количественного определения когнитивных улучшений. Мы также признаем отсутствие данных долгосрочного наблюдения, которые могли бы показать устойчивость улучшений. Несмотря на эти ограничения, мы полагаем, что наше описание клинического случая предлагает ценные сведения об интегрированном подходе к реабилитации при ЧМТ, закладывая основу для будущих, более строгих исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует опыт успешной интеграции REBT, CFT и CR при лечении ЧМТ. Целостный, персонализированный подход позволил эффективно решить разнообразные психологические и когнитивные трудности, с которыми столкнулась пациентка, способствуя ее восстановлению и улучшению качества ее жизни. Эти результаты подчеркивают важность включения различных терапевтических методов при ведении пациентов с ЧМТ, а также указывают на необходимость дальнейших исследований и внедрения подобных подходов в клиническую практику.

Информированное согласие: Информированное согласие было получено в письменном виде и подписано 8 августа 2024 г.

История публикации

Рукопись поступила: 31.05.2024

Рукопись принята: 28.10.2024

Опубликована онлайн: 10.12.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли вклад в создание статьи. Швета Махаджан разработала идею исследования, проводила терапевтические сессии и составляла концептуализацию случая. Она несла основную ответственность за исследование и его методологию

и написание первоначального варианта рукописи, а также принимала участие в его проверке и редактировании. Ануя Джайн проводила психологическое обследование и анализ результатов, использованных в работе. Она отвечала за хранение данных и формальный анализ результатов обследований, способствуя исследовательскому процессу. Шамли Темсе участвовала в создании концепции работы и обеспечивала общий контроль. Она отвечала за администрирование проекта, включая получение информированного согласия от участников, и предоставляла ресурсы. Темсе также внесла вклад в валидацию результатов и методологии исследования. Шрешта Чаттопадхьяй внесла значительный вклад в рукопись путем контроля, визуализации, обширного редактирования и создания концепции. Она участвовала преимущественно на этапе рецензирования и редактирования, помогая уточнить и улучшить финальную версию статьи.

Финансирование: Статья не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Махаджан Ш.Н., Джайн А., Чаттопадхьяй Ш., Темсе Ш. Интеграция рационально-эмоционально-поведенческой терапии и терапии, сфокусированной на сострадании, с когнитивной реабилитацией при травматическом повреждении головного мозга: клинический случай // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. CP15546. doi: 10.17816/CP15546

Сведения об авторах

***Shweta Nitin Mahajan**, MPhil, Clinical Psychology Trainee, Department of Clinical Psychology, Rashtriya Raksha University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7180-6568>
E-mail: mnshwetaa1011@gmail.com

Anuja Jain, MPhil, Clinical Psychology Trainee, Department of Clinical Psychology, Rashtriya Raksha University

Shreshtha Chattopadhyay, Assistant Professor, Clinical Psychologist, Department of Clinical Psychology, Rashtriya Raksha University

Shamli Themse, Assistant Professor, Clinical Psychologist, Department of Clinical Psychology, Rashtriya Raksha University

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Mao G. Traumatic Brain Injury (TBI) [Internet]. MSD Manual Professional Edition; 2023 Feb [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/injuries-poisoning/traumatic-brain-injury-tbi/traumatic-brain-injury-tbi>
2. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2022;21(11):1004–1060. doi: 10.1016/s1474-4422(22)00309-x
3. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2021;130(4):1080–1097. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352
4. Gururaj G, Kolluri SVR, Chandramouli BA, et al. Traumatic brain injury [Internet]. Bangalore: National Institute of Mental Health and Neuro Sciences; 2021 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://nimhans.ac.in/wp-content/uploads/2021/02/Traumatic-Brain-Injury-Report.pdf>
5. Ashworth F, Clark A, Jones L, et al. An exploration of compassion focused therapy following acquired brain injury. *Psychol Psychother*. 2015;88(2):143–162. doi: 10.1111/papt.12037
6. Ashworth F, Gracey F, Gilbert P. Compassion Focused therapy after Traumatic Brain Injury: Theoretical foundations and a case illustration. *Brain Impairment*. 2011;12(2):128–139. doi: 10.1375/brim.12.2.128
7. Al-Roubaiy NS. One pathway to cognitive behaviour therapy integration: introducing assimilative integrative rational emotive behaviour therapy. *The Cognitive Behaviour Therapist*. 2020(13):e7. doi: 10.1017/s1754470x20000069
8. Agrawal A, Munivenkatappa A, Shukla DP, et al. Traumatic brain injury related research in India: An overview of published literature. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016;6(2):65–69. doi: 10.4103/2229-5151.183025
9. Dash HH, Chavali S. Management of traumatic brain injury patients. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(1):12–21. doi: 10.4097/kjae.2018.71.1.12
10. Mahajan M, Hegde S, Sinha S. Lost Self to Present Self: A Case Report of Narrative Therapy for a Woman with Acquired Brain Injury. *Consort Psychiatr*. 2024;5(1):34–43. doi: 10.17816/cp15477
11. Hofmann SG, editor. *The Wiley Handbook of Cognitive Behavioral Therapy*. [S. l.]: Wiley-Blackwell, 2013.
12. Aita SL, Schuler KR, Isaak SL, et al. Posttraumatic Stress Disorder complicated by Traumatic Brain Injury: A Narrative review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2023;5(1). doi: 10.1007/s42399-023-01431-1
13. Rowland SM, Lam, CS, Leahy B. Use of the beck depression inventory-II (BDI-II) with persons with traumatic brain injury: Analysis of factorial structure. *Brain Inj*. 2005;19(2):77–83. doi: 10.1080/02699050410001719988
14. Chong MC, Sharp MK, Smith SM, et al. Strong recommendations from low certainty evidence: a cross-sectional analysis of a suite of national guidelines. *BMC Med Res Methodol*. 2023;23(1):68. doi: 10.1186/s12874-023-01895-8
15. Murray H. F06.32 — Mood Disorder Due to Known Physiological Condition With Major Depressive-like Episode [Internet]. *Carepatron*; 2014 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://www.carepatron.com/icd/f06-32>

16. Wolpe J. The practice of behavior therapy. New York: Pergamon Press; 1969.
 17. Randall D, Thomas M, Whiting D, et al. Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): Factor structure in Traumatic Brain Injury Rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil.* 2017;32(2):134–144. doi: 10.1097/htr.0000000000000250
 18. Deng X, Mu T, Wang Y, et al. The application of human figure drawing as a supplementary tool for depression screening. *Front Psychol.* 2022;13:865206. doi: 10.3389/fpsyg.2022.865206
 19. Afsar M, Shukla D, Bhaskarapillai B, et al. Cognitive Retraining in Traumatic Brain Injury: Experience from Tertiary Care Center in Southern India. *J Neurosci Rural Pract.* 2021;12(2):295–301. doi: 10.1055/s-0041-1722817
 20. Pershad D, Verma SK. Handbook of P G I Battery of Brain Dysfunction (pgi-BbD). [S. l.]: National Psychological Corporation; 1993.
 21. Min JH, Shin Y. Treatment and Rehabilitation for Traumatic Brain Injury: current update. *Brain Neurorehabil.* 2022;15(2):e14. doi: 10.12786/bn.2022.15.e14
 22. Blaya MO, Raval AP, Bramlett HM. Traumatic brain injury in women across lifespan. *Neurobiol Dis.* 2022;164:105613. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105613
 23. Riqueme SC, Prigatano GP. From meaning to symptom reduction: contemporary approaches to psychotherapy after traumatic brain injury. *Revista Chilena de Neuropsicología.* 2018;13(2):22–29.
 24. Yeates KO, Bigler ED, Abildskov T, et al. Social Competence in Pediatric Traumatic Brain Injury: From Brain to Behavior. *Clin Psychol Sci.* 2013;2(1):97–107. doi: 10.1177/2167702613499734
 25. Doucet BM. Neurorehabilitation: are we doing all that we can? *Am J Occup Ther.* 2012;66(4):488–493. doi: 10.5014/ajot.212.002790
 26. Howe EI, Zeldovich M, Andelic N, et al. Rehabilitation and outcomes after complicated vs uncomplicated mild TBI: results from the CENTER-TBI study. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):1536. doi: 10.1186/s12913-022-08908-0
 27. Donnelly K, Nelson J, Zeller S, et al. LoveYourBrain Retreats Improve quality of Life After Brain Injury [Internet]. *BrainLine*; 2023 January 13 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://www.brainline.org/research/loveyourbrain-retreats-improve-quality-life-after-brain-injury>
 28. Lexell J, Larsson Lund M, Möller M, et al. Rehabilitering för vuxna med traumatisk hjärnskada: En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, ekonomiska, sociala och etiska aspekter [Internet]. *Statens beredning för medicinsk och social utvärdering*; 2019 [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566652>
 29. Block CK, West SE. Psychotherapeutic treatment of survivors of traumatic brain injury: review of the literature and special considerations. *Brain Inj.* 2013;27(7–8):775–788. doi: 10.3109/02699052.2013.775487
 30. Gómez-de-Regil L, Estrella-Castillo DF, Vega-Cauich J. Psychological intervention in traumatic brain injury patients. *Behav Neurol.* 2019;2019:6937832. doi: 10.1155/2019/6937832
-